



Facultad de Ciencias

**Análisis longitudinal de imágenes de
resonancia magnética**
(Longitudinal Analysis of magnetic resonance
images)

Trabajo de Fin de Máster
para acceder al

**MÁSTER EN FÍSICA, INSTRUMENTACIÓN Y MEDIO
AMBIENTE.**

Autor: María del Carmen García González.
Directores: Diana Tordesillas Gutiérrez.
R. Belén Barreiro Vilas
Octubre-2018

Índice general

Índice general	I
Agradecimientos	1
Resumen	2
Summary	3
1. Introducción.	4
2. Fundamentos teóricos	5
2.1. Resonancia magnética nuclear	5
2.1.1. Pulsos de radiofrecuencia.	8
2.1.2. Imágenes potenciadas en T1.	8
2.2. Análisis longitudinal.	10
2.2.1. Introducción.	10
2.2.2. Modelo lineal clásico.	10
2.2.3. Modelos lineales mixtos.	11
3. Metodología.	12
3.1. Adquisición de las imágenes.	12
3.2. Freesurfer	12
3.2.1. Parcelaciones en Freesurfer.	12
3.2.2. Grosor cortical	12
3.2.3. Procesamiento de imágenes y extracción de datos.	13
3.3. Diseño del estudio	14
3.4. Estadística.	14
3.4.1. Correlación entre variables.	15
3.4.2. Modelos propuestos.	15
3.4.2.1. Regresión lineal	15
3.4.2.2. Modelos lineales mixtos.	16
4. Resultados.	18
4.1. Datos longitudinales	18
4.1.1. Medias del grupo sobre el tiempo.	19
4.2. Modelización.	25
4.2.1. Correlación entre variables predictivas y de respuesta.	25
4.2.2. Modelos.	27
4.2.2.1. Ajuste de la modelización.	34
4.2.2.2. Comparación de modelos	35
4.2.2.3. Estimaciones de los coeficientes de los efectos fijos.	37
4.2.2.4. Evaluación de los efectos aleatorios.	43
5. Conclusiones.	45
Bibliografía	46

Agradecimientos

A mi papá y mi tía Raquel que estuvieron apoyándome durante este tiempo de realización de mis estudios de máster, aunque estuvimos lejos nunca dejamos de estar en contacto y siempre recibí sus valiosos consejos de vida.

A mi Francisco por todos los días hablar conmigo, darme fuerza para seguir adelante y confiar siempre en mí.

A mi tutora principal la Dra. Diana Tordesillas Gutiérrez que es investigadora en el Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL), a quien agradezco toda su disposición para la consecución de este trabajo.

A la Dra. R. Belén Barreiro, investigadora del IFCA, por toda ayuda para mejorar el contenido de este trabajo a través de sus valiosos consejos y comentarios.

A la Fundación Carolina por todo el apoyo brindado y por haberme dado la oportunidad de vivir esta experiencia en España para realizar mis estudios de máster en la Universidad de Cantabria.

A la Universidad de Cantabria por abrirme sus puertas, por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de máster en sus instalaciones y haberme permitido disfrutar de todas las clases con sus profesores de los cuales aprendí muchísimo.

Resumen

En el presente trabajo se presenta el desarrollo de un análisis longitudinal con la implementación de modelos lineales mixtos, con el objetivo de encontrar el modelo que mejor describa la variable de respuesta de interés. Se analizaron datos de grosores corticales cerebrales en dos grupos de estudio: individuos en sus fases iniciales de psicosis (pacientes) e individuos sanos (controles), recolectados durante 15 años en diferentes puntos temporales.

La información de los valores numéricos de los grosores corticales se extrajo de imágenes potenciadas en T1, obtenidas con la técnica de resonancia magnética. Su análisis se llevó a cabo utilizando Freesurfer un programa de análisis de neuroimágenes.

Se implementó el lenguaje de programación en R como herramienta estadística para el análisis de los modelos lineales mixtos. Se evaluaron tres modelos encontrándose que el mejor fue el que toma en consideración la variabilidad existente entre cada individuo con respecto a su grosor cortical inicial (efecto aleatorio), a este modelo se le nombró M2.

Palabras clave. Modelos lineales mixtos, neuroimagen, efectos fijos, efectos aleatorios, Freesurfer, R, MRI.

Summary

In this work we present the development of a longitudinal analysis with the implementation of mixed linear models, in order to find the model that best describes the response variable of interest. Cerebral cortical thickness data were analyzed in two study groups: subjects with initial phases of psychosis (patients) and healthy subjects (controls), collected over 15 years.

The information of the numerical values of the cortical thickness was extracted from T1-weighted images obtained with the magnetic resonance technique. Their analysis was carried out using Freesurfer a neuroimaging analysis program.

The programming language was implemented in R for the achievement of the analysis of mixed linear models. Three models were evaluated, finding that the best takes into account the variability existing between each individual with respect to their initial cortical thickness (random effect), this model was named M2.

Keywords. Mixed linear models, neuroimaging, randoms effects, fixed effects, Freesurfer, R, MRI.

Capítulo 1

Introducción.

En el presente trabajo se analizarán los datos obtenidos de imágenes cerebrales en diferentes puntos temporales para dos grupos de estudio, sujetos sanos (controles) y sujetos con fases iniciales de psicosis (pacientes). Dichos datos son provenientes de un programa de atención a las fases iniciales de psicosis (PAFIP). Este es un programa de atención e investigación clínica que se lleva a cabo en el servicio de psiquiatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en colaboración con el Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL) desde el año 2001 a cargo del Dr. Benedicto Crespo Facorro.

El objetivo principal de este trabajo es realizar un análisis longitudinal sobre un conjunto de datos recolectados durante 15 años de grosores de regiones corticales cerebrales para dos grupos de estudio, paciente y controles. Se realizará este análisis con el fin de encontrar el mejor modelo que caracterice a la variable de respuesta, que es el grosor cortical cerebral de diferentes regiones de interés.

Además se tienen los siguientes objetivos específicos:

- Realizar de la obtención de los grosores de la corteza cerebral utilizando el programa Freesurfer.
- Encontrar un modelo estadístico apropiado para caracterizar el cambio en el grosor cortical de los dos grupos, pacientes y controles.
- Identificar qué regiones corticales cambian más de grosor durante el paso del tiempo para los dos grupos de estudio, pacientes y controles.

La organización de este trabajo es la siguiente:

En el segundo capítulo se presenta una breve introducción de los fundamentos teóricos que permiten la adquisición de las imágenes cerebrales, la denominada técnica de resonancia magnética nuclear. También se describe un análisis longitudinal sobre una medida de interés y las herramientas matemáticas detrás de este estudio. Finalmente se explica un caso particular del análisis longitudinal, conocido como modelos lineales mixtos, presentándose así una breve explicación de la teoría matemática detrás de estos modelos.

Por otra parte en el tercer capítulo se plantea la metodología aplicada al tratamiento de los datos con los que se contó. Se explica la adquisición de las imágenes y el programa Freesurfer, el cual se implementó como herramienta de análisis de imágenes y para la extracción de los datos de grosores corticales. Se tuvo que aprender a usar la interfase de este programa ya que muchos de los comandos se ejecutaron desde la terminal. También se plantea el diseño de estudio y se explica cómo se implementó el lenguaje de programación en R como herramienta estadística sobre los datos de grosor cortical para cada región de interés. En esa misma sección se presenta una explicación de la modelización de estudios longitudinales, los cuales son adecuados para mediciones repetidas en el tiempo de alguna variable de interés para cada sujeto de estudio. Para el presente trabajo la variable de respuesta fue el grosor de las segmentaciones del cuneos, la lingula, la insula, el cíngulo y las circunvoluciones fusiforme y orbitofrontal lateral, ya que estas segmentaciones son las que en la literatura se ha encontrado cambio para el grupo de pacientes [21, 20].

En el capítulo cuarto se presentan los resultados del análisis realizado en R. Primero se plasman spaghetti plots, que son gráficos que permiten ver la aleatoriedad de las medidas de grosores entre sujetos. Seguidamente, se muestran también los gráficos de las medias del grosor cortical de cada grupo sobre el tiempo para cada región de interés. Además se exponen las propuestas de modelos, presentándose tres alternativas donde el primer modelo (M1) es una regresión lineal, y el segundo y tercero (M2 y M3 respectivamente), son modelos lineales mixtos. Se comenta también que modelo resultó más óptimo para predecir el cambio en el grosor cortical para los dos grupos de estudio (pacientes y controles) en las diferentes regiones de interés.

Finalmente se tienen el capítulo quien se tienen las conclusiones donde se explica el por qué los modelos lineales mixtos resultan más adecuados para modelizar este tipo de mediciones a través del tiempo para diferentes individuos y la importancia de considerar efectos aleatorios.

Capítulo 2

Fundamentos teóricos

En el presente capítulo se desarrollará una breve explicación de los fundamentos físicos de la resonancia magnética y los diferentes tipos de imágenes que se obtienen de ella. También se explicará en qué consiste y cuales son las ventajas de un análisis longitudinal en el estudio realizado. Una vez entendido el análisis antes mencionado se explicara la teoría de los modelos lineales mixtos (en inglés linear mixed models).

2.1. Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear es una técnica del campo de la medicina en imágenes diagnósticas que implementa y aprovecha las propiedades físicas con las que cuentan los núcleos atómicos que componen las moléculas. Principalmente son de interés las moléculas de agua y grasa ya que son las que componen en un 63 % a los seres humanos. Para la adquisición de imágenes médicas es de interés el átomo de Hidrógeno.

Un átomo de Hidrógeno esta constituido por neutrones, protones y electrones los cuales tienen masa, carga eléctrica (exceptuando al neutrón), momento magnético y momento angular intrínseco conocido como spin con valor igual a $\pm\frac{1}{2}$, siendo este último una propiedad fundamental de la materia.

Poseen spin fraccionario ya que se encuentran no apareados¹ permitiéndoles esta propiedad estar activos magnéticamente, con lo cual dicha propiedad es de vital importancia para la técnica de resonancia magnética. La partícula de interés aquí es el protón y este, al tener spin, tendrá un momento magnético, véase figura 2.1.1.

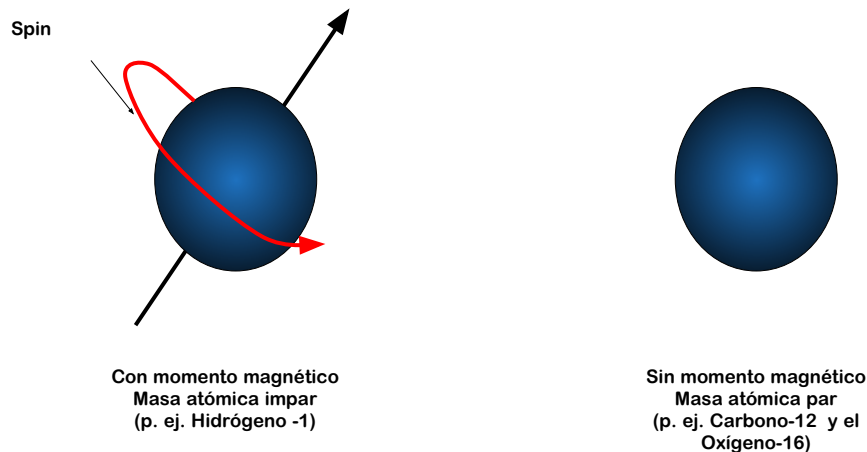


Figura 2.1.1: Se muestra la propiedad del spin en los elementos no apareados y la ausencia del spin en los elementos pares.

El momento magnético asociado a la partícula se denomina μ que es proporcional al momento angular del spin J , véase la ecuación 2.1.1.

$$\mu = \gamma J \quad (2.1.1)$$

donde γ es la razón giromagnética que es una propiedad fundamental de cada isótopo nuclear de spin no nulo (para el hidrógeno, $\gamma = 42.58 \text{ MHz/T}$).

Ahora bien, al introducir la presencia de un campo magnético externo uniforme y constante B_0 , el momento magnético nuclear experimenta un torque entrando en un estado de precesión en torno a la dirección de B_0 con una

¹Lo cual significa que son impares

frecuencia ν conocida como la frecuencia de Larmor, la cual es proporcional al campo magnético B_0 , obteniendo la ecuación 2.1.2, este fenómeno lo explica la física clásica, véase la figura 2.1.2.

$$\nu = \gamma B_0 \quad (2.1.2)$$

donde γ es la constante giromagnética.

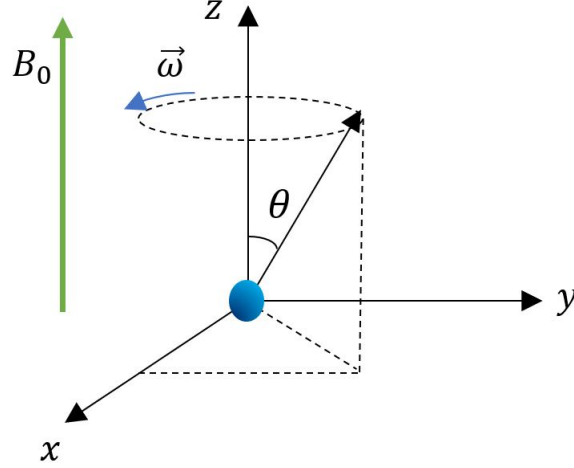


Figura 2.1.2: Diagrama del momento de precesión de una partícula bajo la influencia de un \vec{B}_0 externo, se aprecia también la dirección de la precesión.

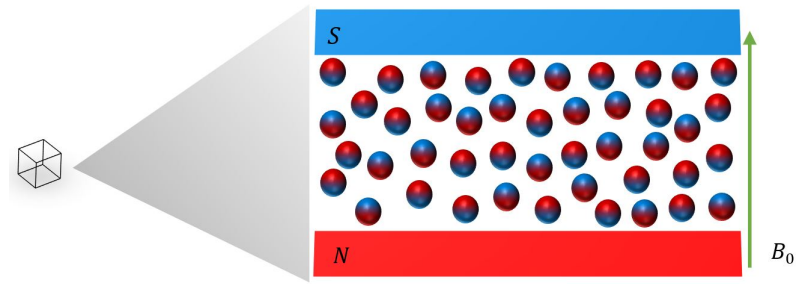
Por otra parte en una escala atómica la explicación de lo que ocurre con la orientación del spin de las partículas se entiende con física cuántica, que permite discretizar los valores de la energía a partir de dos posibles orientaciones en el ángulo θ , en la figura 2.1.2 se aprecia el ángulo θ que se forma entre los vectores del momento magnético nuclear de la partícula y el campo magnético externo B_0 . Las partículas, en este caso son los protones del Hidrógeno, presentan un estado cuantizado tomando así únicamente dos estados de energía para sus spines.

El primer estado de energía del spin es cuando esta orientado paralelo al campo B_0 , encontrándose así en un estado de menor energía. El segundo estado de energía del spin es cuando esta orientado de forma anti-paralela al campo B_0 , encontrándose en un estado de mayor energía. Estos protones puede cambiar de estado entre ellos ya sea ganando o perdiendo cierta cantidad de energía, según el estado donde se encuentren.

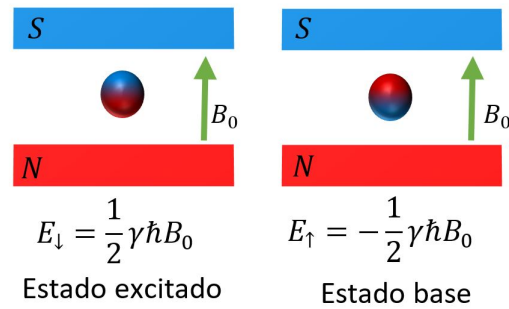
Este cambio de energías ($\Delta E = E_0 \pm \frac{1}{2} \hbar \nu = E_0 \pm \frac{1}{2} \hbar \gamma B_0$) se da absorbiendo o emitiendo un fotón y si la frecuencia de este fotón coincide con la de frecuencia ν de Larmor se dice que existe resonancia magnética nuclear y se induce una transición entre los dos estados de energía del protón.

Con lo anteriormente expuesto se puede decir que existe un vínculo entre mecánica clásica y cuántica puesto que la frecuencia de precesión que sufre la partícula bajo la influencia de un campo magnético externo que explica el punto de vista clásico es la misma frecuencia que la frecuencia de radiación que permite la transición entre estados de energía desde el punto de vista cuántico.

Con esto en mente imaginemos ahora un elemento de volumen (vóxel) del tejido del cuerpo humano, el cual contiene gran cantidad de átomos de Hidrógeno que al no estar bajo la influencia de un campo magnético externo sus spines tienen una orientación aleatoria sin ningún efecto magnético. Luego bajo la presencia de un B_0 externo las partículas se orientan ya sea a favor o en contra de este, véase figura 2.1.3.



(a) Diagrama de un vóxel amplificado donde se ven las contribuciones magnéticas de cada partícula en respuesta a un campo magnético externo \vec{B}_0 .



(b) Se muestra la orientación del spin de una partícula ya sea a favor o en contra del campo \vec{B}_0 , o sea su estado base o excitado respectivamente.

Figura 2.1.3

Existe un pequeño exceso de spines con menor energía (los que son paralelos al campo B_0) lo que da como resultado la orientación de la magnetización colectiva de partículas que se mide como una cantidad macroscópica llamado el vector de magnetización \vec{M} . Evidentemente en ausencia de B_0 el vector de magnetización es nulo ya que los momentos magnéticos de los spines se encuentran orientados completamente al azar. Este vector de magnetización \vec{M} tendrá dos direcciones importantes, la primera es la paralela al campo magnético externo B_0 denominada componente longitudinal \vec{M}_z y la segunda será la perpendicular a la componente longitudinal denominada componente transversal $\vec{M}_{xy} = \vec{M}_t$.

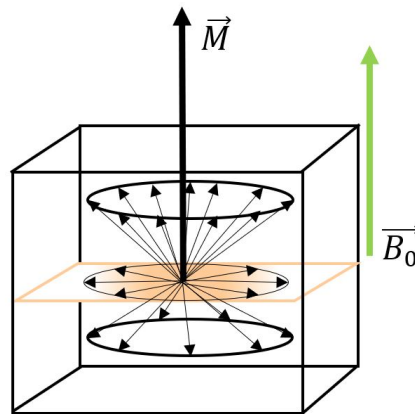


Figura 2.1.4: Diagrama del vector magnetización \vec{M} en un vóxel, también se muestra el plano transversal xy.

Este vector depende de tres factores, el primero es de la concentración de los protones en el elemento de volumen (vóxel), la sensibilidad magnética del núcleo y la fuerza del campo magnético. Esta cantidad de magnetización que presentan los tejidos es importante ya que es la que va determinar la intensidad de las señales de radiofrecuencia, también afectará la calidad y tiempo de imagen.

Dado que el sistema real es más complejo, ya que consta de millones de protones que conforman el cuerpo humano se requiere unificar dos partes, el modelo cuántico del comportamiento de una partícula con el modelo clásico del sistema de partículas. Esto se puede modelizar a partir de la distribución estadística de Maxwell-Boltzman que presentan los protones entre los dos posibles estados de orientación del spin. Así la razón de proporción del número de protones en los dos posibles estados de energía viene dada por la ecuación 2.1.3.

$$\frac{n_{\uparrow}}{n_{\downarrow}} = \exp\left(-\frac{\Delta E}{k_B T}\right) = \exp\left(-\frac{h\gamma B_0}{k_B T}\right) \quad (2.1.3)$$

donde k_B es la constante de Boltzman, $1.39 \times 10^{-23} JK^{-1}$, h es la constante de Planck y T es la temperatura absoluta. En presencia únicamente de un campo magnético externo, el vector de magnetización M se encuentra en equilibrio, y por lo tanto, no hay ningún fenómeno de resonancia. Con lo cual para obtener información de los spines es necesario excitarlos, lo que se consigue aplicando sobre el sistema un pulso de radiofrecuencia de frecuencia igual a la frecuencia de Larmor.

2.1.1. Pulsos de radiofrecuencia.

Primeramente se definirá que es el fenómeno físico de la resonancia, se define como la capacidad de determinados núcleos atómicos, siempre con número impar de electrones y/o protones, de absorber selectivamente energía electromagnética de radiofrecuencia (RF) si se le coloca previamente bajo la influencia de un potente campo magnético.

Los pulsos de radiofrecuencia (pulsos RF) tienen duraciones de un tiempo t proporcional a un ángulo α y a una frecuencia ω_0 , dichos pulsos se cuantifican por lo general con α . Los ángulos más usados son $\alpha = 90^\circ$ y 180° . Si el pulso de radiofrecuencia coincide con la frecuencia de Larmor se consigue el cambio energético necesario para generar transiciones entre estados paralelos y antiparalelos del spin. Si el núcleo de hidrógeno precesa exactamente en una frecuencia de 42.5 MHz en un campo magnético de 1 Tesla, la fuente de energía que hay que utilizar debe emplear exactamente esa frecuencia, ya que sólo así se le transmite energía al protón.

El primer caso de interés es un pulso de radiofrecuencia (pulso de RF) de 90° donde un vóxel se verá afectado por un nuevo campo magnético externo $B_1(t)$ que generará que la magnetización longitudinal pase a ser transversal M_t , donde el vector de magnetización longitudinal se desplaza realizando un movimiento de giro de espiral hacia el nuevo campo magnético $B_1(t)$, este movimiento se conoce como nutación, véase figura 2.1.5a. La separación respecto a la posición de equilibrio se determina por el ángulo α° , conocido como ángulo de inclinación o "flip angle".

Aquí también se presenta un balance en los niveles de energía de los spines ya que todos los estados están ocupados por igual; esto se conoce como un estado de saturación.

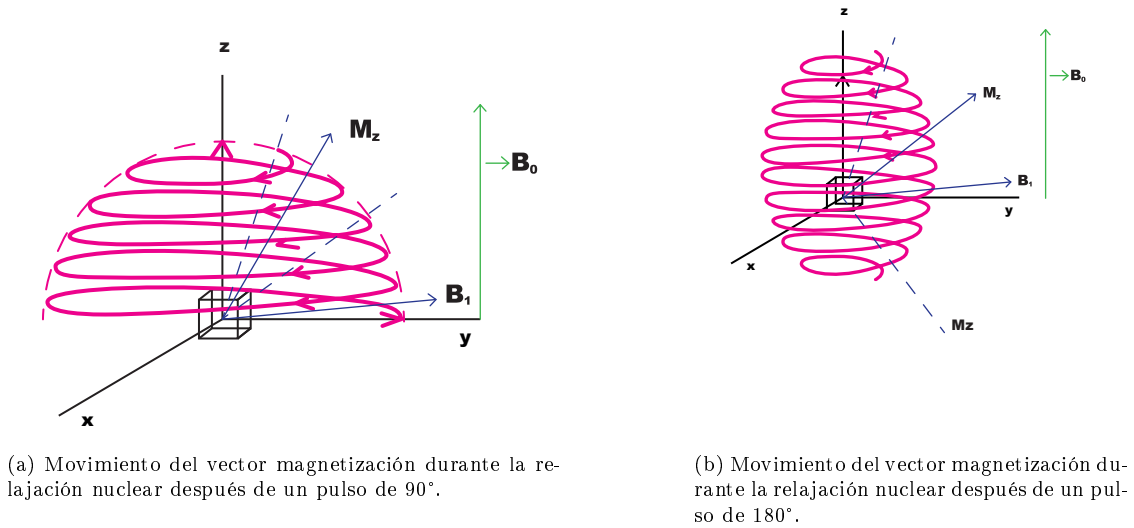


Figura 2.1.5: Relaxación nuclear.

El segundo caso de pulso RF es el de 180° donde el vector de magnetización longitudinal invierte su dirección con un movimiento de giro en espiral como se observa en la figura 2.1.5b.

Por otra parte una vez que finaliza el pulso de radiofrecuencia el vector de magnetización ya sea el transversal o el de sentido contrario para los pulsos RF, regresará a su estado original en este retorno se libera energía y se conoce como un proceso de relajación. Por lo tanto esto hace que existan dos procesos de relajación uno ligado a la magnetización longitudinal y el otro a la transversal.

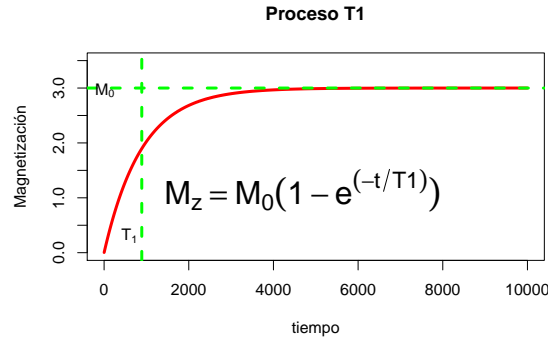
2.1.2. Imágenes potenciadas en T1.

En el presente trabajo es de interés la relajación de la magnetización longitudinal (M_z) también conocida como proceso T1, consisten en que el vector M_z retorna al estado de equilibrio siguiendo un crecimiento exponencial en el

tiempo con una constante de tiempo T1 (que recibe el nombre de tiempo de relajación o spin-lattice) y variación del tiempo t que determina varios puntos para un tiempo de recuperación, véase la ecuación 2.1.4 y la figura 2.1.6a. Dicha constante es específica de cada tejido y mide el tiempo que tardan los spines en reemitir la energía de RF absorbida. E

$$M_z = M_0 (1 - e^{-t/T_1}) \quad (2.1.4)$$

La relajación de magnetización longitudinal permite dar una idea de la rapidez con que se alcanza de nuevo el estado inicial. A partir de la ecuación 2.1.4 en cuanto menor es el valor de T1, más rápidamente se alcanza el estado de equilibrio, consiguiéndose una relajación más rápida. Por tanto un T1 corto corresponde a una liberación rápida de energía. [4]



(a) Relajación de magnetización longitudinal de \vec{M}_z o Proceso T1.

Figura 2.1.6: Se muestran las gráficas del proceso T1.

Las dependencias que existen con el tiempo de relajación T1 son debidas al tipo y movilidad de las moléculas con el que el hidrógeno se relaciona, también T1 es fuertemente dependiente del campo magnético principal.

En el caso de su dependencia con las moléculas se sabe que para lípidos existen T1 cortos y para moléculas de agua libre se tiene un T1 muy largo por su gran movilidad. Cuando el agua se liga a macromoléculas, pierde libertad facilitándose la liberación energética y en consecuencia disminuyendo el valor de T1. Para visualizar como sería la escala de grises de una imagen estándar potenciada en T1 véase la imagen de la figura 2.1.7. Así se puede considerar que la señal es inversamente proporcional al valor de T1 y por tanto directamente proporcional a la facilidad de la relajación energética. Las señales se registran en el ordenador una vez que son amplificadas ya que son de frecuencia muy baja, se construye la imagen por cada señal que lleva de la contribución de cada vóxel del cuerpo humano.[4]

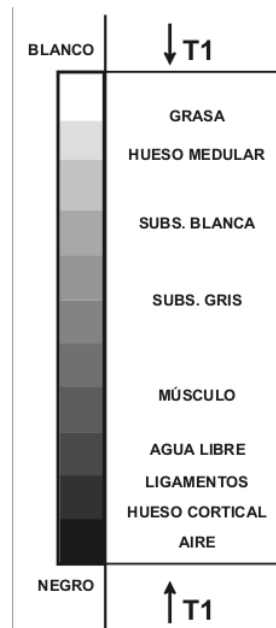


Figura 2.1.7: Escala de grises orientativa para los valores de T1.[4]

2.2. Análisis longitudinal.

2.2.1. Introducción.

Un estudio longitudinal es la medición de una misma variable sobre un periodo de tiempo. Estos periodos de tiempo pueden ser cuantificados en días o años sobre un mismo sujeto de estudio permitiendo dar información de cambios individuales. Es importante que las mediciones sean sobre el mismo sujeto para que exista correlación. Una forma de incrementar el poder estadístico del análisis longitudinal es tomar en cuenta todas las variables implicadas por cada sujeto de estudio. El objetivo final de este análisis es obtener una relación dinámica de las variables de estudio.

Una de las ventajas de un estudio longitudinal es que no solo es de interés el cambio en la media de la variable de respuesta entre grupos, si no también considera los cambios en varios puntos temporales consiguiendo así una relación entre la variable de respuesta y el tiempo.

Algunas áreas donde se aplica más comúnmente este estudio son los ensayos de tratamientos clínicos, en cotizaciones de bolsa y en registros de clima, donde estos últimos dos representan datos en series de tiempo ya que existe un gran número de mediciones con frecuencias altas. En este trabajo se usaron muestras con no más de cuatro puntos temporales.

2.2.2. Modelo lineal clásico.

A continuación se presenta la notación de un estudio longitudinal. En primer lugar se indexan los sujetos de estudio de la siguiente forma: $i = 1, 2, \dots, N$ sujetos.

Ahora bien cada sujeto tiene asociadas mediciones de interés a lo largo del tiempo dependiendo del estudio que se está haciendo. En cada momento temporal pueden existir observaciones de medida por cada individuo o también puede darse el caso donde falte alguna medición en algún punto del conjunto de momentos temporales, esto se puede indexar de la siguiente forma:

- Con todos los puntos temporales para todos los individuos:

$$j = 1, 2, \dots, n \quad \text{observaciones}$$

- Con uno o más puntos temporales faltantes en algún individuo:

$$j = 1, 2, \dots, n_i \quad \text{observaciones por cada sujeto}_i$$

El número de observaciones totales viene dada por $\sum_i^N n_i$.

La respuesta a estas observaciones por sujeto se puede expresar por el vector de la ecuación 2.2.1, cada respuesta corresponde a un sujeto diferente

$$y_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{in_i})^T \quad (2.2.1)$$

Así, y_i es la variable de respuesta a estudiar. Los valores predictores p (de los que depende la variable de respuesta) para cada sujeto i por cada momento temporal j , se denotan por la ecuación 2.2.2.

$$x_{ij} = p \times 1 \quad (2.2.2)$$

Estos predictores pueden ser constantes o variar con el tiempo, ejemplo de esto pueden ser el sexo y la edad, respectivamente para cada sujeto. Para describir la matriz completa de variables independientes para cada sujeto i se usa la ecuación 2.2.3.[3, 12]

$$X_i = n_i \times p \quad (2.2.3)$$

Cada fila de X_i se asocia a una observación y, cada columna a una variable diferente; a cada variable se le asocia un coeficiente o parámetro desconocido; el conjunto de parámetros es un vector de dimensión p , generalmente denotado por $\beta = [\beta_1, \dots, \beta_p]^T$.

Así se puede relacionar el vector de observaciones y_{ij} con las variables a partir de la ecuación 2.2.4.

$$y_i = \beta_0 + X_i \beta + \epsilon_i \quad (2.2.4)$$

donde β_0 es la ordenada al origen, β representa a los parámetros de efectos fijos que no varía de individuo a individuo y $\epsilon_i = (\epsilon_{i1}, \dots, \epsilon_{in_i})^T$ es un vector de errores aleatorios definido para cada valor de y_i . Para la obtención de los estimadores β 's se aplica el método de mínimos cuadrados. Si se supone una distribución normal con media cero y varianza constante para los errores, estos estimadores β se obtienen por el criterio de mínimos cuadrados, teniendo varianza mínima dentro de la clase de estimadores insesgados, y correspondientes a los estimadores de máxima verosimilitud.

Al suponer la distribución normal en los errores la variable de las observaciones se distribuye $y_i \sim N(X_i\beta, \sigma^2 I)$. Aquí y_i representa observaciones independientes idénticamente distribuidas. Con lo que este modelo, sólo tiene una componente para el error, el vector de errores ϵ_i en donde todas las componentes son variables aleatorias independientes con distribución normal cero y varianza σ^2 .

2.2.3. Modelos lineales mixtos.

Los modelos lineales mixtos es una extensión del modelo longitudinal, donde su principal ventaja es aprovechar todo un conjunto de datos con puntos de seguimiento no uniformes, por sujeto de estudio, esto implica que existen puntos temporales faltantes por sujeto, ya que frente a otros análisis como ANOVA o MANOVA se requiere. Esto resulta conveniente para el presente trabajo ya que por la naturaleza del estudio en varias ocasiones se tuvieron individuos que no contaban con las mediciones en todos los puntos temporales por diversas causas.

Por otra parte en comparación con el modelo longitudinal clásico los modelos lineales mixtos permiten la introducción de efectos aleatorios (random effects). Estos permiten dar cuenta de la influencia de los sujetos con sus respectivas observaciones. Estos efectos también describen la tendencia que siguen los sujetos de estudio a través del tiempo y explican la estructura de correlación sobre los datos longitudinales. Finalmente indican el grado variacional que existe en la población de sujetos.

Los modelos lineales mixtos hacen suposiciones específicas sobre la variación en las observaciones que se atribuyen sobre un único sujeto y la variación entre sujetos. La variación para un único sujeto se debe a sus observaciones individuales, y_{ij} , y su trayectoria lineal individual. Así los términos de efectos aleatorios se relaciona con la varianza-covarianza de y_{ij} , simplificando la identificación de los distintos elementos de $\text{var}(y)$.

En la ecuación 2.2.5 se caracteriza la variable de respuesta para el sujeto i , t_{ij} representa los puntos temporales en los que se realizó cada observación, así se indexa con j , sobre el sujeto i . Con esto cada sujeto tiene su propia ordenada al origen y pendiente.

$$y_{ij} = \beta_{i,0} + \beta_{i,1}t_{ij} + \nu_{0i} + \epsilon_{ij} \quad (2.2.5)$$

donde ν_{0i} representa la influencia del individuo sobre sus observaciones repetidas y $\epsilon_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ es el error.[16]

Existen generalmente tres fuentes de variabilidad en los datos longitudinales que van a influenciar la estructura de correlación. La primera fuente son los cambios a lo largo del tiempo para un único sujeto, estos se pueden conocer a partir de la magnitud de la variación entre sus observaciones y su trayectoria individual: $y_{ij} - (\beta_{i,0} + \beta_{i,1}t_{ij})$.

Ahora bien la segunda fuente de variabilidad es referente a los cambios entre sujetos, estos se medirán a partir de la variación entre las ordenadas al origen y las pendientes entre los sujetos, $\text{var}(\beta_{i,0})$ y $\text{var}(\beta_{i,1})$ respectivamente. Estas variaciones son debidas a que existirán sujetos con medidas más bajas o más altas con respecto a la media de la población. Finalmente la tercera fuente son las medidas de errores ϵ_{ij} .

Los modelos lineales mixtos permiten caracterizar el promedio de la población y la componente de la varianza heterogénea. Esto lo realiza teniendo en cuenta a los sujetos en su forma individual y grupal, requiriéndose así una regresión para estimar los parámetros teniendo en cuenta el método de máxima verosimilitud. Así resulta conveniente que las variables de respuesta y sus errores tengan una distribución normal, para cada sujeto. Formalmente se puede modelizar con la ecuación 2.2.6

$$y_{ij} = \underbrace{\beta_0 + \beta_1 X_{ij} + \dots + \beta_n X_{in}}_{\text{efectos fijos}} + \underbrace{b_{i,0} + b_{i,1} X_{ij} + \dots + b_{i,m} X_{im}}_{\text{efectos aleatorios}} + \underbrace{\epsilon_{ij}}_{\text{error por sujeto}} \quad (2.2.6)$$

donde n es el número de efectos fijos a incluir, m el número de efectos aleatorios y $b_{i,0} = (\beta_{i,0} - \beta_0)$ y $b_{i,1} = (\beta_{i,1} - \beta_1)$ son las desviaciones de la media poblacional de la ordenada al origen y la pendiente (es un vector de residuos), respectivamente.

En su forma resumida los modelos lineales mixtos se formulan con la ecuación 2.2.7

$$y_i = X_i\beta + Z_i b_i + \epsilon_i \quad (2.2.7)$$

donde y_i es un vector de medidas en serie para cada sujeto, X_i es la matriz de diseño de los efectos fijos, $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n)^T$ es un vector de los coeficientes de regresión a estimar de los efectos fijos, Z_i es la matriz de diseño de los efectos aleatorios (los que varían de individuo a individuo) y es un subconjunto de las variables en X_i , $b_i = (b_{i,1}, b_{i,2}, \dots, b_{i,m})$ es el vector de efectos aleatorios y $\epsilon_i = (\epsilon_{i1}, \epsilon_{i2}, \dots, \epsilon_{im})$ es el vector de los errores de la medida. [16]

Capítulo 3

Metodología.

En este capítulo se explican las herramientas utilizadas para el tratamiento de las imágenes. También se detalla el análisis longitudinal con modelos lineales mixtos hecho sobre los datos. Se implementó el lenguaje de programación R para la ejecución de este análisis, así se detalla la sintaxis empleada para su realización.

3.1. Adquisición de las imágenes.

Se utilizó un escáner de MRI marca General Electric SIGNA de 1.5 Tesla, se adquirieron imágenes ponderadas en T1 tridimensionales resultantes de la relajación longitudinal, con grosor en los cortes de 1.5 mm^3 y con tiempo de adquisición de 5 minutos.

3.2. Freesurfer

Para obtener la segmentación de las regiones de interés en el cerebro de cada sujeto se utilizó Freesurfer. Este programa permite utilizar la información de todos los puntos temporales para realizar de manera más robusta los procesos para la segmentación automática de los diferentes volúmenes y grosores corticales. Este programa cuenta con una serie de algoritmos para cuantificar las propiedades funcionales, de conexión y estructurales del cerebro humano. Genera representaciones superficiales de la corteza cerebral que convierte después a estructuras visibles macroscópicamente en el cerebro humano con cualquier imagen de entrada T1. Exige este formato de imágenes ya que se quieren imágenes con buen contraste y resolución para que el software realice mediciones correctas [6]. Su descarga es gratuita, funciona para cualquier plataforma (Windows, Linux y Mac) y es de código abierto. Su implementación en neuroimagen reduce variabilidad, detecta cambios pequeños y realizar marcajes en el proceso de enfermedades de forma estructural.

El objeto de estudio del presente trabajo es la corteza cerebral de un cerebro humano el cual presenta muchos pliegues con un grosor en promedio de 2.5 mm , que varía entre 1 y 4.5 mm a través de las diferentes regiones del cerebro [2]. El análisis de la corteza cerebral permite obtener valiosa información de la anatomía ya sea normal o anormal de cerebros sanos o enfermos. FreeSurfer es un paquete de software establecido que se utiliza para evaluaciones corticales automáticas con alta precisión.

3.2.1. Parcelaciones en Freesurfer.

Uno de los grandes retos para conseguir una segmentación correcta en las imágenes de la corteza cerebral humana es la gran variabilidad anatómica en los pliegues corticales que presentan estas, lo cual dificulta el establecer referencias consistentes y precisas de todo el cerebro.

Freesurfer designa de manera automática etiquetas neuroanatómicas en cada ubicación siguiendo un modelo de superficie cortical basada en información probabilística estimada a partir de un conjunto de entrenamiento

Este etiquetado permite hacer una parcelación y Freesurfer utiliza un enfoque de cadena de Markov, el cual consiste en clasificar las estructuras a partir de un conocimiento a priori en las posiciones considerando siempre las vecindades de cada punto. El conocimiento a priori lo obtiene a partir de una atlas que permite inicializar y guiar la segmentación para una nueva imagen a procesar.

3.2.2. Grosor cortical

La medición de los cambios en grosor cortical son de interés ya que existen asociaciones entre estos cambios y la capacidad cognitiva, los efectos de la edad y de existir alguna enfermedad en el individuo los efectos que causa en él.

Código	Segmentación	Código	Segmentación
1	Circunvolución parietal superior	17	Circunvolución temporal inferior
2	Circunvolución parietal inferior	18	Pars opercularis
3	Circunvolución occipital lateral	19	Precuneus
4	Circunvolución frontal caudal medial	20	Cuneus
5	Circunvolución rostral medial	21	Circunvolución pericalcarina
6	Circunvolución precentral	22	Circunvolución de la lingula
7	Circunvolución postcentral	23	Circunvolución parahipocampal
8	Circunvolución temporal medial	24	Fusiforme
9	Pars orbitalis	25	Corteza entorrinal
10	Circunvolución orbitofrontal lateral	26	Istmo del cíngulo
11	Circunvolución frontal superior	27	Circunvolución orbitofrontal medial
12	Pars triangularis	28	Cíngulo anterior rostral
13	Circunvolución de Heschl	29	Circunvolución frontal superior
14	Insula	30	Lóbulo paracentral
15	Circunvolución temporal superior	31	Circunvolución del cíngulo posterior
16	Circunvolución supramarginal	32	Cíngulo caudal anterior

Tabla 3.1: Nombres de las segmentaciones de la figura 3.2.1.

La medida del grosor cortical es determinada por el tamaño, la densidad y los arreglos de neuronas, neuroglías ¹ y fibras nerviosas. Una alteración en el grosor cortical puede indicar pérdida de dendritas o espinas dendríticas y/o cambios la mielinización ² dentro de sistemas cerebrales específicos [18]

En el presente trabajo se realizó un análisis de las medidas del grosor de las segmentaciones corticales y de áreas subcorticales para obtener medidas comparables entre el grupo de pacientes y controles. Freesurfer permite hacer estas medidas en la corteza cerebral y da información para 32 regiones de interés. En la figura 3.2.1 se presenta la visión lateral y el corte longitudinal de los lóbulos cerebrales, en la tabla 3.1 se especifica el nombre de la segmentación correspondiente a la numeración mostrada en la figura antes mencionada.

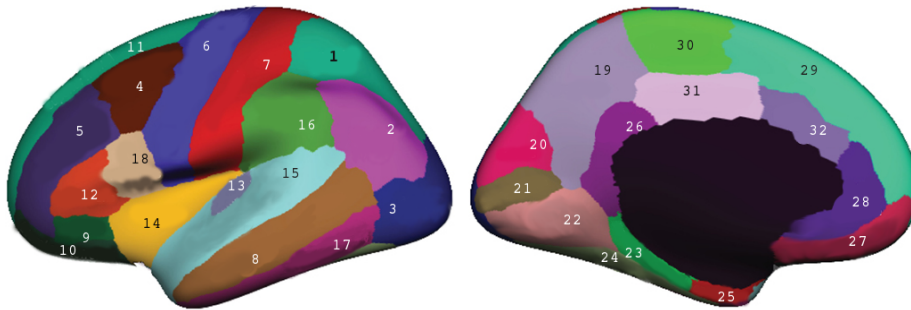


Figura 3.2.1: Visión lateral de los lóbulos cerebrales, en la imagen de la derecha se aprecia un corte longitudinal.

Por otra parte aunque Freesurfer permite obtener 32 segmentaciones en este trabajo se estudiaron las regiones donde se esperan mayores cambios en la población de interés estudiada y se mencionada más habitualmente en la literatura. Se compararon los cambios en grosor entre dos grupos: Pacientes y controles.

En particular, los grosores más estudiados en la literatura para estudios de psicosis son los correspondientes a la Ínsula, el cuneos y las circunvoluciones del Cíngulo posterior, la fusiforme, la língula y el orbitofrontal.[20]

3.2.3. Procesamiento de imágenes y extracción de datos.

El procesamiento de las imágenes se realizó de forma automática en Freesurfer 6 siguiendo los pasos que vienen descritos en el tutorial de la página oficial [6], siendo conscientes de que para cada individuo su conjunto de imágenes tardará alrededor de 24 hrs en procesar.

El procesamiento de imágenes de Freesurfer se llevó a cabo desde la terminal en un entorno bash. Se ejecutó un script denominado "recon-all" que consta de varios pasos para optimizar la corrección de la imagen cerebral. Las

¹Son células del sistema nervioso.

²Si la vaina de mielina se deteriora o el proceso de mielinización no se lleva a cabo de forma eficaz, las neuronas funcionan mal.

correcciones más significativas son la normalización, la eliminación de bordes del cráneo y cuello. Después de realizar estas correcciones calcula mediciones promedio de volumen, curvatura y grosor.

Por otra parte se utilizaron algunos indicadores (flags) en el entorno bash (dentro de Freesurfer) para obtener los archivos .stats con las medidas de volumen y grosor cortical de los sujetos de estudio.

Para extraer la estadística de medidas de grosores se tiene el Listado de código 1. Así para obtener los promedios de las segmentaciones por individuo se especifica un archivo en el indicador (flag) subjectsfile donde se encuentran los nombres de las carpetas de imágenes para cada sujeto de estudio, con -hemi se indica el hemisferio derecho o izquierdo (lh o rh por sus siglas en inglés), con -meas se indica la medición que se quiere extraer y finalmente el flag -tablefile indica el path para almacenar los resultados.

Listado de código 3.1: flag aparcstats2table

```
#!/bin/bash Freeview
aparcstats2table --subjectsfile ~/Longitudinal/DosPuntosNames.txt
--hemi lh --meas thickness
--tablefile ~/Longitudinal/Thickness/all_points_lh.txt
```

3.3. Diseño del estudio

El conjunto de datos consta de 107 sujetos de estudio, los cuales se dividieron en dos grupos pacientes y controles con 61 y 46 integrantes respectivamente, en la tabla 3.2 se presenta la demografía de los grupos que se estudiaron.

Grupo	Género	Porcentaje (%)	Promedio de edad (SD)	Años de educación promedio(SD)*
Pacientes	Femenino	22.6	33.4 (1.9)	12.6 (3.0)
	Masculino	34.0	30.0 (1.1)	10.1 (3.0)
Controles	Femenino	17.0	30.5 (2.0)	10.9 (2.3)
	Masculino	26.4	28.0 (1.4)	10. (2.5)

Tabla 3.2: Demografía de los grupos de estudio. SD indica la desviación estándar.(*En el tiempo basal).

Por otra parte se tiene también la variación de los individuos por cada punto temporal, esto se muestra en la tabla 3.3. Se aprecia como existe un desbalance en la cantidad de individuos en los tiempos 2 y 3, lo cual implicó una heterogeneidad en las mediciones temporales. El tiempo basal se considera el punto 0, después en los tiempos 2, 3 y el final se tuvo que en promedio eran 1, 3 y 11 años, respectivamente.

Grupo	Tiempos	Número de individuos			
		tiempo basal	tiempo 2	tiempo 3	tiempo final
Pacientes		61 (100 %)	48 (78.7 %)	48 (78.7 %)	61 (100 %)
Controles		46 (100 %)	42 (91.0 %)	34 (73.9 %)	46 (100 %)

Tabla 3.3: Variación de los individuos a través del tiempo.

Como se puede observar en la tabla 3.3 el tiempo basal y fina cuentan con el 100 % de los datos, son los únicos puntos que tienen completud.

Además de incluir como variable predictiva el tiempo β_{t_i} con $i = 1, \dots, n$ $n = 4$ (cada punto temporal considerado) para el diseño de este estudio también se incluyeron como efectos fijos, los parámetros β_i , variables categóricas y continuas como el sexo, la edad, los años de educación y el volumen total cerebral, β_{edad} , β_{sexo} , $\beta_{educación}$ y $\beta_{volumen}$, respectivamente.

3.4. Estadística.

A continuación se explican brevemente las herramientas y criterios implementados para el análisis estadístico. Recuérdese que el objetivo del presente trabajo es que a partir de los modelos lineales mixtos se encuentre el mejor modelo que permita distinguir entre grupos de pacientes y controles.

3.4.1. Correlación entre variables.

Un análisis de correlación es una herramienta estadística para evaluar el grado en que dos variables se relacionan. Los análisis de correlación son pertinentes en los casos que se desea conocer cómo se puede comportar una variable, y al mismo tiempo se conoce el comportamiento de otra variable relacionada. Las correlaciones nos permiten conocer la asociación entre variables.

Las correlaciones se expresan por medio de un coeficiente de correlación, el cual es una expresión numérica que toma valores de -1 a +1, los cuales indican la magnitud y dirección de la correlación entre dos variables. En cuanto a la dirección, la asociación entre dos variables puede ser positiva, es decir con puntuaciones altas. Mientras la asociación negativa conlleva puntuaciones bajas. Se tiene también la asociación nula, que es cuando hay ausencia entre las puntuaciones de ambas variables.

Las magnitudes de los coeficientes de correlación representan la potencia de asociación que tienen las variables. Se tiene la correlación perfecta si el coeficiente vale ± 1 , mientras que se indica la ausencia de asociación si es cero.

En este estudio se contó con variables categóricas y continuas con lo cual fue importante conocer si existía correlación entre algunas de estas, así antes de modelizar se midió dicha correlación. Para evaluar la asociación de las variables se midió con la función `cor()` con el método de Spearman la correlación.

Se eligió el método de Spearman, que mide el grado de asociación de dos variables a partir de las transformaciones de sus puntuaciones en rangos. Esta correlación es una prueba no paramétrica que se emplea cuando los niveles de medición de las variables de un estudio son cualitativos y las distribuciones de las variables son diferentes a la normal. Debido a que dicho estadístico se calcula a partir del orden de puntuaciones originales transformadas en pares de rangos, los resultados de la correlación resultan menos afectados por los valores extremos.[8]

Ahora la expresión matemática para el cálculo del coeficiente de rangos de Spearman viene dada por la ecuación 3.4.1.

$$\rho = \frac{\sum_i (R_i - \bar{R})(S_i - \bar{S})}{\sqrt{\sum_i (R_i - \bar{R})^2 \sum_i (S_i - \bar{S})^2}} \in [0, 1] \quad (3.4.1)$$

donde $\{R_i\}$ y $\{S_i\}$ son el rango de los datos de cada distribución.

La forma de representar gráficamente se obtuvo con la función `pairs.panels()` de R, que desglosa los histogramas con las distribuciones para cada variable acompañadas de una curva de dispersión, la gráfica de correlación entre estas y el coeficiente de correlación ρ . Esto se realizó para cada segmentación de interés de las mediciones de grosor. Estos gráficos se muestran en la sección de resultados.

3.4.2. Modelos propuestos.

Se propusieron varios modelos para caracterizar la variable observada de los grosores corticales cerebrales de las regiones de interés para los grupos de pacientes y controles. A continuación se describen los métodos empleados.

3.4.2.1. Regresión lineal

En particular para la regresión lineal utilizada fue múltiple ya que se tenía más de una variable predictora, así la variable de observación de los grosores dependerá de varias variables.

El modelo propuesto para una regresión lineal es el presentado en la expresión de la ecuación 3.4.3, al cual se va a denominar modelo M1. Para este modelo se consideraron como variables predictoras el tiempo de medida, la edad, la educación, el sexo y el volumen total cerebral de cada individuo. Algunas de estas variables dependiendo de la interacción entre ellas pasarán a formar parte de los efectos aleatorios.

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 \text{tiempo} + \beta_2 \text{Edad} + \beta_3 \text{Educacion} + \beta_4 \text{Sexo} + \beta_5 \text{Volumen} + \epsilon \quad (3.4.2)$$

Para conseguir la estimación de los parámetros se usó la función `lm()` de R sobre los datos, para introducir los argumentos en esta función se tiene que indicar la variable de respuesta en función de las variables predictoras, la forma de introducir las variables predictoras después del símbolo de la virgullita (`~`). Así en la ecuación 3.4.3 se tiene el argumento introducido en `lm()` para el modelo 1 (M1).

$$\text{Modelo 1 : } y \sim \beta_0 + \beta_1 \text{tiempo} + \beta_2 \text{Edad} + \beta_3 \text{Educacion} + \beta_4 \text{Sexo} + \beta_5 \text{Volumen} \quad (3.4.3)$$

3.4.2.2. Modelos lineales mixtos.

En cuanto a los modelos lineales mixtos se propusieron dos modelos que se denominaron M2 y M3, partiendo de la ecuación 2.2.7 para cada se tiene la siguiente formulación:

Para el modelo M2 se propone como primer nivel para los efectos fijos y segundo nivel el efecto aleatorio las estructuras de la ecuación 3.4.4. En el segundo nivel de los efectos aleatorios se tiene β_{0i} que es la ordenada al origen por cada sujeto y b_{0i} es la desviación de la ordenada al origen por sujeto. Con esto se clarifica el origen del efecto aleatorio para el modelo M2 que no es más que la discrepancia entre la ordenada al origen individual y grupal.

$$\begin{aligned} \text{Nivel 1 : } y_{ij} &= \beta_0 + \beta_{años} tiempo_{ij} + \beta_{edad} Edad_i + \beta_{educacion} Educacion_i + \beta_{sexo} Sexo_i + \beta_{volumen} Volumen_i + \epsilon_{ij} \\ \text{Nivel 2 : } \beta_0 &= \beta_{0i} - b_{0i} \end{aligned} \quad (3.4.4)$$

Por otra parte, para el modelo M3 se tuvo nuevamente para el primer nivel los efectos fijos y para el segundo nivel se tuvo una nueva estructura para los efectos aleatorios, véase la ecuación 3.4.5. En este segundo nivel los efectos aleatorios tienen la contribución de la ordenada al origen por sujeto, como lo que se explico para el modelo M2, y además tienen la contribución de las pendientes. Así, $\beta_{años,i}$ representa la pendiente para cada sujeto y $b_{años,i}$ es la desviación de las pendientes por sujeto.

$$\begin{aligned} \text{Nivel 1 : } y_{ij} &= \beta_0 + \beta_{años} tiempo_{ij} + \beta_{edad} Edad_i + \beta_{educacion} Educacion_i + \beta_{sexo} Sexo_i + \beta_{volumen} Volumen_i + \epsilon_{ij} \\ \text{Nivel 2 : } \left\{ \begin{array}{l} \beta_0 = \beta_{0i} - b_{0i} \\ \beta_{años} = \beta_{años,i} - b_{años,i} \end{array} \right. \end{aligned} \quad (3.4.5)$$

Reescribiendo el modelo M3 para un sólo individuo se tienen la ecuación 3.4.6.

$$y_i = (\beta_{0i} - b_{0i}) + tiempo_i(\beta_{años,i} - b_{años,i}) + \beta_{edad} Edad_i + \beta_{educacion} Educacion_i + \beta_{sexo} Sexo_i + \beta_{volumen} Volumen_i + \epsilon_i \quad (3.4.6)$$

donde $tiempo_i$ es la matriz de diseño que representa la separación temporal en cada sujeto. Dando un ejemplo supongamos el sujeto número 47, este tiene 4 puntos temporales con lo que la matriz de diseño sería:

$$tiempo_i = Z_{47} = \begin{bmatrix} 1 & t_1 & = 0.0 \\ 1 & t_2 & = 0.9 \\ 1 & t_3 & = 3.0 \\ 1 & t_4 & = 13.4 \end{bmatrix}$$

Esta matriz cambia por sujeto debido a que cada sujeto tiene un espaciamiento temporal diferente entre medidas.

Modelaje en R. Para realizar el análisis de modelos lineales mixtos se siguió utilizando el lenguaje de programación en R, con esto se instaló el paquete **"lme4"**. Este paquete permite tener herramientas de álgebra lineal más eficientes, tiene una sintaxis más clara para la modelización al introducir efectos aleatorios. Al igual que `lm()` se tuvo la función `lmer()` donde en el argumento de la función se especificó la sintaxis para la modelización y los datos sobre los que se aplicó. Debido a que ahora se tiene efectos aleatorios la sintaxis cambia un poco. Los criterios para un efecto aleatorio vienen asociados a las características de cada individuo.

Efectos fijos. Los modelos lineales mixtos requieren efectos fijos que se asignan a las variables predictoras a considerar así se quiere encontrar los coeficientes de β_i para cada una de estas. En la ecuación 2.2.6 se muestra la expresión de los efectos fijos. La sintaxis que maneja R es similar a la que se usó en `lm()`, así después de la virgüllita (`~`) se pueden introducir las variables predictivas a utilizar.[15]

Efectos aleatorios. Para los efectos aleatorios la sintaxis puede cambiar de acuerdo a las mediciones que presenten más variabilidad en cada individuo. Para el problema a abordar en este trabajo los mismos individuos pueden ser efectos aleatorios, así como su tiempo de medidas. En R dentro del argumento de la función `lmer()` se introducen los efectos aleatorios con la siguiente estructura:

- `(1|subject)`. Es un efecto aleatorio donde las ordenadas al origen son diferentes para cada sujeto.
- `(1 + factor|subject)`. Indica que el efecto de algún factor variara entre sujetos. Con lo que se tiene ordenadas al origen aleatorias debido a ese factor y pendientes aleatorias para los sujetos influenciadas por dicho factor.
- `(1|subject) + (0 + factor|subject)`. El primer término indica ordenadas al origen y el segundo pendientes aleatorias, independientes.
- `(1 + factor * time|subject)`. Indica que cada sujeto puede tener sus propias ordenadas al origen, pendientes aleatorias influenciadas por un factor y el tiempo, y hay interacciones entre el factor y el tiempo. Aquí todas las ordenadas al origen y las pendientes pueden estar correlacionadas.

Implementando en R los modelos lineales mixtos propuestos, M2 y M3 de las ecuaciones 3.4.4 y 3.4.5, respectivamente, se introdujo con la sintaxis correspondiente, esto se muestra en las ecuaciones 3.4.7 y 3.4.8.

$$\text{Modelo 2 : } y \sim \beta_0 + \beta_1 \text{tiempo} + \beta_2 \text{Edad} + \beta_3 \text{Sexo} + \beta_4 \text{Educacion} + \beta_5 \text{Volumen} + (1|ID) \quad (3.4.7)$$

$$\text{Modelo 3 : } y \sim \beta_0 + \beta_1 \text{tiempo} + \beta_2 \text{Edad} + \beta_3 \text{Sexo} + \beta_4 \text{Educacion} + \beta_5 \text{Volumen} + (1|ID) + (0 + \text{tiempo}|ID) \quad (3.4.8)$$

De estas ecuaciones y representa la variable de respuesta del grosor por segmentación y se tienen los mismo efectos fijos en los dos modelos que son el tiempo de medición, la edad, el sexo, la educación y el volumen total del cerebro (este último efecto fijo se convirtió a unidades de litros para evitar problemas de escala al aplicar `lmer()` en R). También resulta importante mencionar que R considera al Sexo como variable categórica asignado el número 1 y 2 a hombres y mujeres, respectivamente.

Los efectos aleatorios del modelo M2 son las ordenadas al origen que difieren por individuo, así la sintaxis usada en la función `lmer()` fue `(1|ID)`. Luego para el modelo M3 se tienen dos efectos aleatorios considerando las ordenadas al origen y pendientes aleatorias para cada sujeto, donde `(0 + tiempo|ID)` que es la sintaxis en R nos indica que las pendientes son independientes de las ordenadas al origen aleatorias.

Capítulo 4

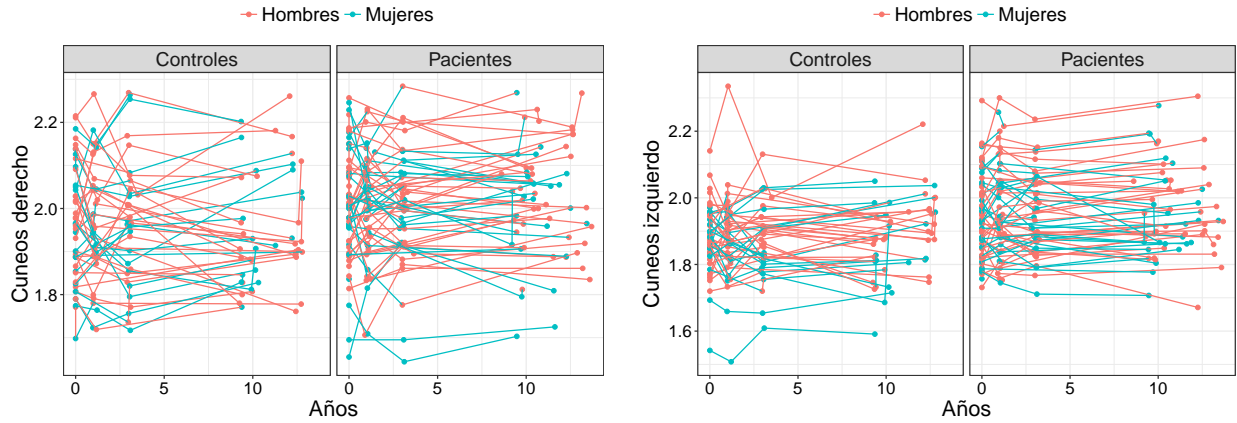
Resultados.

En la presente sección se presenta la caracterización de las observaciones por grupos de estudio, pacientes y controles. Se presentan las trayectorias del cambio en el grosor cortical cerebral de cada grupo, sus medias por cada punto temporal y su distribución de frecuencias, con el fin de caracterizar las observaciones.

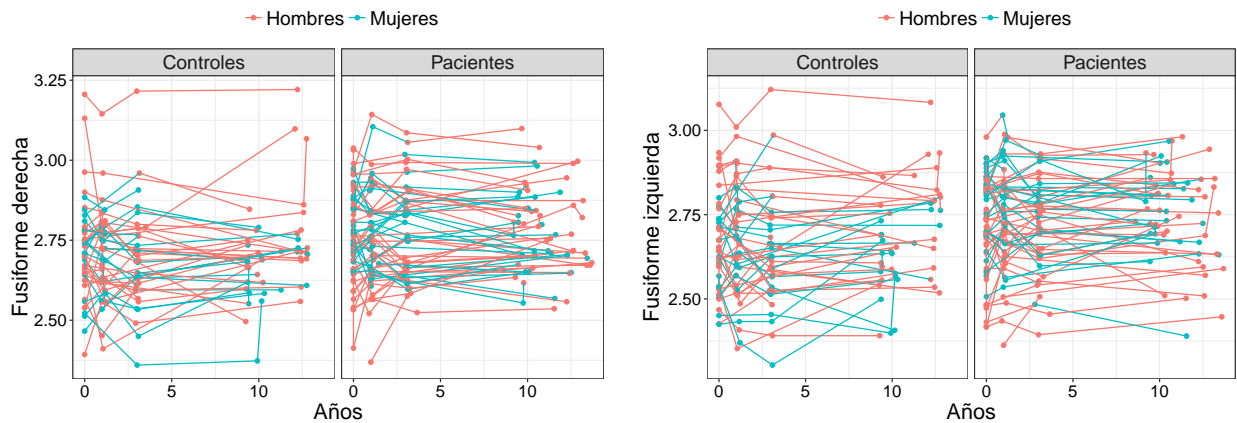
Para la realización de la modelización se utilizó como herramienta el software estadístico R, empleando la librería "lme4". Los resultados obtenidos de las funciones de esta librería son las estimaciones de los coeficientes β 's correspondientes a efectos fijos, las varianzas asociadas a cada uno de los efectos aleatorios ($\hat{\sigma}_i^2$ i Número de efectos aleatorios) y la varianza de la perturbación asociada al modelo ($\hat{\sigma}_\epsilon^2$).

4.1. Datos longitudinales

En los estudios longitudinales se acostumbra a reportar gráficos denominados "spaghetti plots", donde se muestran las trayectorias en el tiempo de la variable de respuesta para cada sujeto. Así a continuación en la figura 4.1.1 se pueden apreciar los "spaghetti plots" para grosores de algunas segmentaciones seleccionadas.



(a) Cuneos derecho e izquierdo.



(b) Circunvolución de la fusiforme derecha e izquierda.

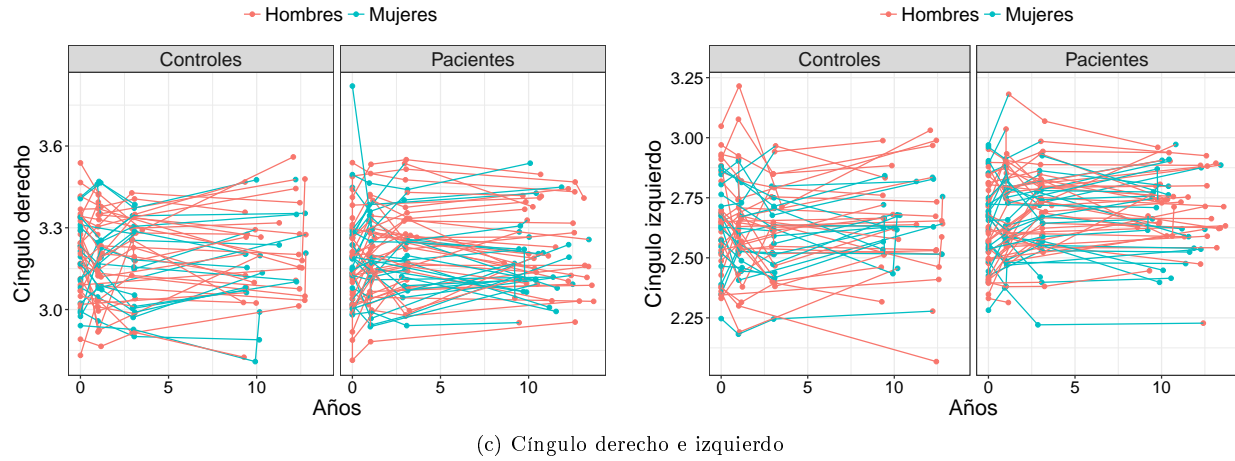


Figura 4.1.1: "Spagueti plots" de alguna regiones de interés.

Las gráficas de la figura 4.1.1, no permiten visualizar una tendencia clara del comportamiento de los dos grupos. En cambio estos gráficos si permiten apreciar que existen ordenadas al origen y trayectorias específicas para cada sujeto, lo cual implica una gran variabilidad dentro del mismo grupo.

4.1.1. Medias del grupo sobre el tiempo.

En los spaguetis plots de la figura 4.1.1 no se aprecia una tendencia clara, así se realizó la media sobre cada medición del grosor para las diferentes segmentaciones consiguiéndose una mejor visualización de la tendencia. Con lo cual en las tablas 4.1 y 4.2 se presentan los valores numéricos obtenidos de las medias calculadas por segmentación.

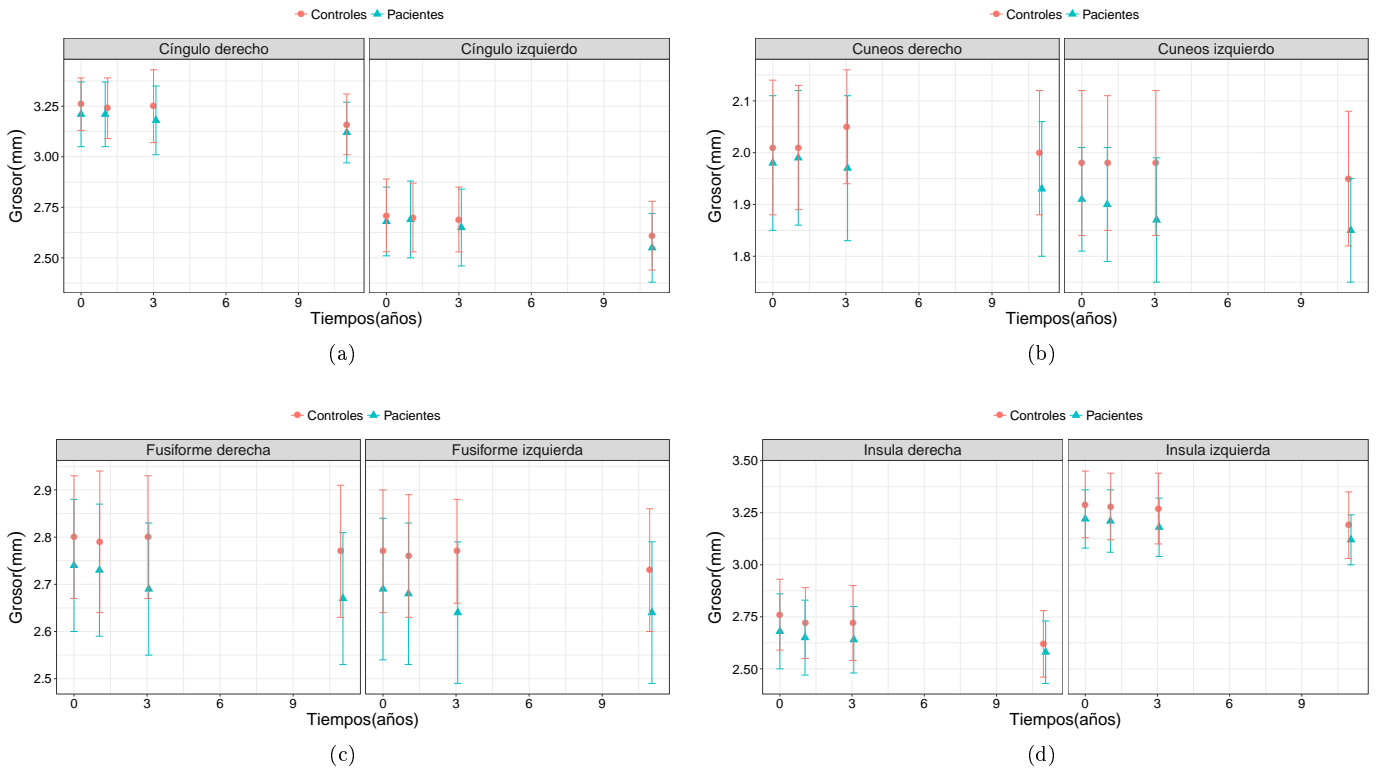
Grososres	Medias observadas pacientes			
	$\overline{Grosor_{t1}} (SD)(mm)$	$\overline{Grosor_{t2}} (SD)(mm)$	$\overline{Grosor_{t3}} (SD)(mm)$	$\overline{Grosor_{t4}} (SD)(mm)$
Cuneos izquierdo	1.91 (0.10)	1.90 (0.11)	1.87 (0.12)	1.85 (0.10)
Circunvolución Fusiforme izquierda	2.69 (0.15)	2.68 (0.15)	2.64 (0.15)	2.64 (0.15)
Orbitofrontal lateral izquierda	2.67 (0.14)	2.63 (0.15)	2.59 (0.16)	2.57 (0.13)
Lingula izquierda	2.06 (0.11)	2.05 (0.12)	2.04 (0.12)	2.01 (0.13)
Ínsula izquierda	3.22 (0.14)	3.21 (0.15)	3.18 (0.14)	3.12 (0.12)
Cíngulo izquierdo	2.68 (0.17)	2.69 (0.19)	2.65 (0.19)	2.55 (0.17)
Cuneos derecho	1.98 (0.13)	1.99 (0.13)	1.97 (0.14)	1.93 (0.13)
Circunvolución Fusiforme derecha	2.74 (0.14)	2.73 (0.14)	2.69 (0.14)	2.67 (0.14)
Orbitofrontal lateral derecha	2.64 (0.16)	2.62 (0.14)	2.59 (0.15)	2.58 (0.14)
Lingula derecha	2.14 (0.10)	2.13 (0.11)	2.12 (0.11)	2.09 (0.11)
Ínsula derecha	2.68 (0.18)	2.65 (0.18)	2.64 (0.16)	2.58 (0.15)
Cíngulo derecho	3.21 (0.16)	3.21 (0.16)	3.18 (0.17)	3.12 (0.15)

Tabla 4.1: Medias obtenidas de los grosores de las segmentaciones sin modelar, para pacientes. Estas mediciones aparecen acompañadas de su desviación estándar (SD).

Grososres	Medias observadas controles			
	$\overline{Grosor_{t1}} (SD)(mm)$	$\overline{Grosor_{t2}} (SD)(mm)$	$\overline{Grosor_{t3}} (SD)(mm)$	$\overline{Grosor_{t4}} (SD)(mm)$
Cuneos izquierdo	1.98 (0.14)	1.90 (0.13)	1.98 (0.14)	1.95 (0.13)
Circunvolución fusiforme izquierda	2.77 (0.13)	2.68 (0.13)	2.77 (0.11)	2.73 (0.13)
Obitofrontal lateral izquierda	2.73 (0.13)	2.63 (0.13)	2.73 (0.15)	2.66 (0.13)
Lingula izquierda	2.11 (0.13)	2.05 (0.13)	2.11 (0.11)	2.08 (0.13)
Ínsula izquierda	3.29 (0.16)	3.21 (0.16)	3.27 (0.17)	3.19 (0.16)
Cíngulo izquierdo	2.71 (0.18)	2.69 (0.17)	2.69 (0.16)	2.61 (0.17)
Cuneos derecho	2.01 (0.13)	1.99 (0.12)	2.05 (0.11)	2.00 (0.12)
Circunvolución fusiforme derecha	2.8 (0.13)	2.73 (0.15)	2.8 (0.13)	2.77 (0.14)
Orbitofrontal lateral derecha	2.74 (0.15)	2.62 (0.17)	2.75 (0.16)	2.7 (0.14)
Lingula derecha	2.17 (0.14)	2.13 (0.13)	2.17 (0.13)	2.15 (0.12)
Ínsula derecha	2.76 (0.17)	2.65 (0.17)	2.72 (0.18)	2.62 (0.16)
Cíngulo derecho	3.26 (0.13)	3.21 (0.15)	3.25 (0.18)	3.16 (0.15)

Tabla 4.2: Medias obtenidas de los grososres de las segmentaciones sin modelar, para controles. Estas mediciones aparecen acompañadas de su desviación estándar (SD)

Aunque por normal general se observa que la tendencia de los grososres promedio son mayores en los controles que en los pacientes la dispersión en las medias es grande, por lo cual hay mucho solapamiento entre ambos grupos. Esto se puede observar en las gráficas de la figura 4.1.2.



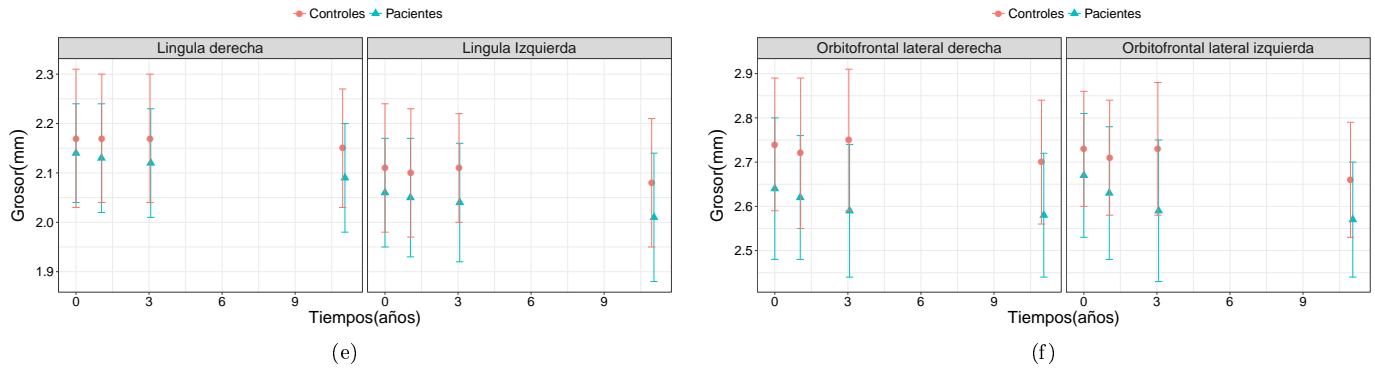


Figura 4.1.2: Gráficas donde se muestran las medias de los dos grupos pacientes y controles para algunas regiones de interés. Las barras de error son la desviación estándar en cada punto temporal medido.

A continuación en las tablas 4.3 y 4.4 se muestran los cambios porcentuales entre cada medición en ambos grupos. De estas tablas podemos apreciar que existe un mayor cambio en el grosor en los pacientes que en los controles, al comparar el grosor del tiempo basal con el tiempo final. Sólo hubo dos regiones donde los cambios en grosor no siguieron esta misma tendencia, estas regiones fueron la ínsula derecha y el cíngulo derecho que disminuyeron más en el grupo de controles.

Además para el grupo de controles se puede observar que para los grosores del cíngulo izquierdo, la orbitofrontal izquierda, la ínsula de forma bilateral y el cuneos izquierdo cambian en más del 3 %. Adicionalmente se tuvo que para el grupo de pacientes las regiones que cambiaron más de un 3 % fueron los grosores de la ínsula y el cíngulo de forma bilateral.

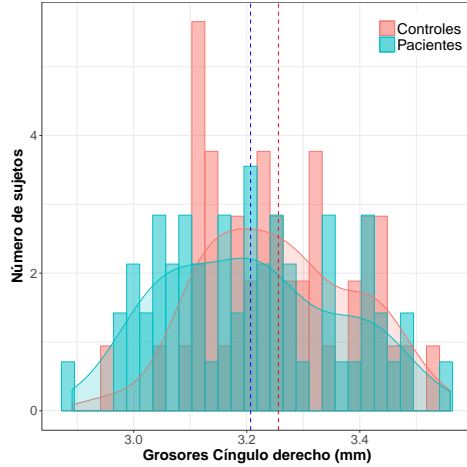
Grosos	Cambios en el grosor para pacientes.		
	$\Delta Grosor_{t1t2}(\%)$	$\Delta Grosor_{t1t3}(\%)$	$\Delta Grosor_{t1t4}(\%)$
Cuneos izquierdo	0.52	2.09	3.14
Circunvolución fusiforme izquierda	0.37	1.86	1.86
Orbitofrontal lateral izquierda	1.50	3.00	3.75
Lingula izquierda	0.49	0.97	2.43
Ínsula izquierda	0.31	1.24	3.11
Cíngulo izquierdo	-0.37	1.12	4.85
Cuneos derecho	-0.51	0.51	2.53
Circunvolución fusiforme derecha	0.36	1.82	2.55
Orbitofrontal lateral derecha	0.76	1.89	2.27
Lingula derecha	0.47	0.93	2.34
Ínsula derecha	1.12	1.49	3.73
Cíngulo derecho	0.00	0.93	2.80

Tabla 4.3: Cambios en cantidades porcentuales de los grosores con respecto al tiempo basal para el grupo de pacientes.

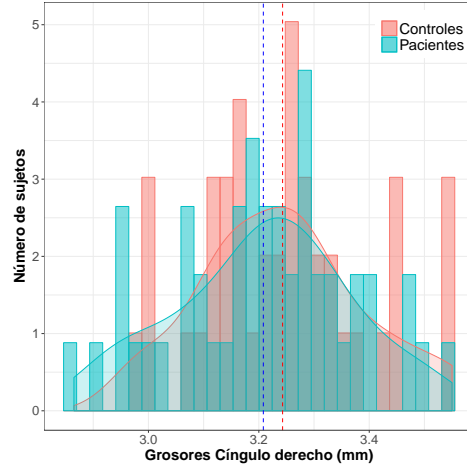
Grososres	Cambios en el grosor para controles.		
	$\Delta Grosor_{t1t2}(\%)$	$\Delta Grosor_{t1t3}(\%)$	$\Delta Grosor_{t1t4}(\%)$
Cuneos izquierdo	4.04	0.00	1.52
Circunvolución fusiforme izquierda	3.25	0.00	1.44
Obitofrontal lateral izquierda	3.66	0.00	2.56
Lingula izquierda	2.84	0.00	1.42
Ínsula izquierda	2.43	0.61	3.04
Cíngulo izquierdo	0.74	0.74	3.69
Cuneos derecho	1.00	-1.99	0.50
Circunvolución fusiforme derecha	2.50	0.00	1.07
Orbitofrontal lateral derecha	4.38	-0.36	1.46
Lingula derecha	1.84	0.00	0.92
Ínsula derecha	3.99	1.45	5.07
Cíngulo derecho	1.53	0.31	3.07

Tabla 4.4: Cambios en cantidades porcentuales de los grososres con respecto al tiempo basal para el grupo de controles.

A continuación en las gráficas de las figura 4.1.3, 4.1.4, 4.1.5 y 4.1.6 se muestra un histograma de las medidas de grosor cortical así como la distribución de probabilidad del grupo de pacientes y controles. Se puede apreciar que en estos gráficos existe un gran solapamiento entre los dos grupos, así sería complicado distinguir para un individuo en concreto si esa medición pertenece a un grupo o al otro, pero de forma global las dos distribuciones permiten ver que sí existe una diferencia entre los dos grupos de estudio, ya que sus distribuciones son, en la mayoría de los casos, muy diferentes entre sí.



(a) Tiempo 1.



(b) Tiempo 2.

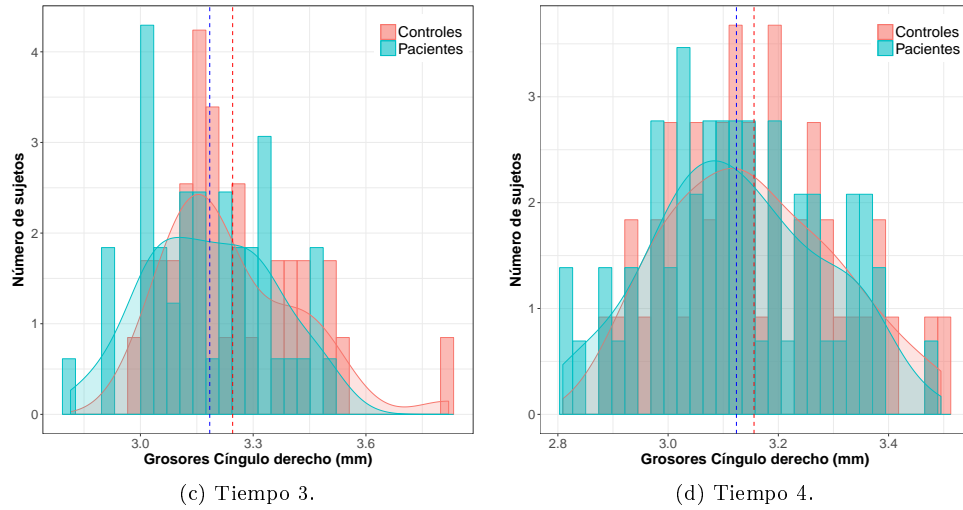


Figura 4.1.3: Histogramas de las medias del grosor cortical del cíngulo derecho para pacientes y controles de los datos sin modelizar en los cuatro puntos temporales. Las líneas sólidas indican la distribución de probabilidad para cada grupo mientras que las líneas verticales discontinuas indican el correspondiente valor medio.

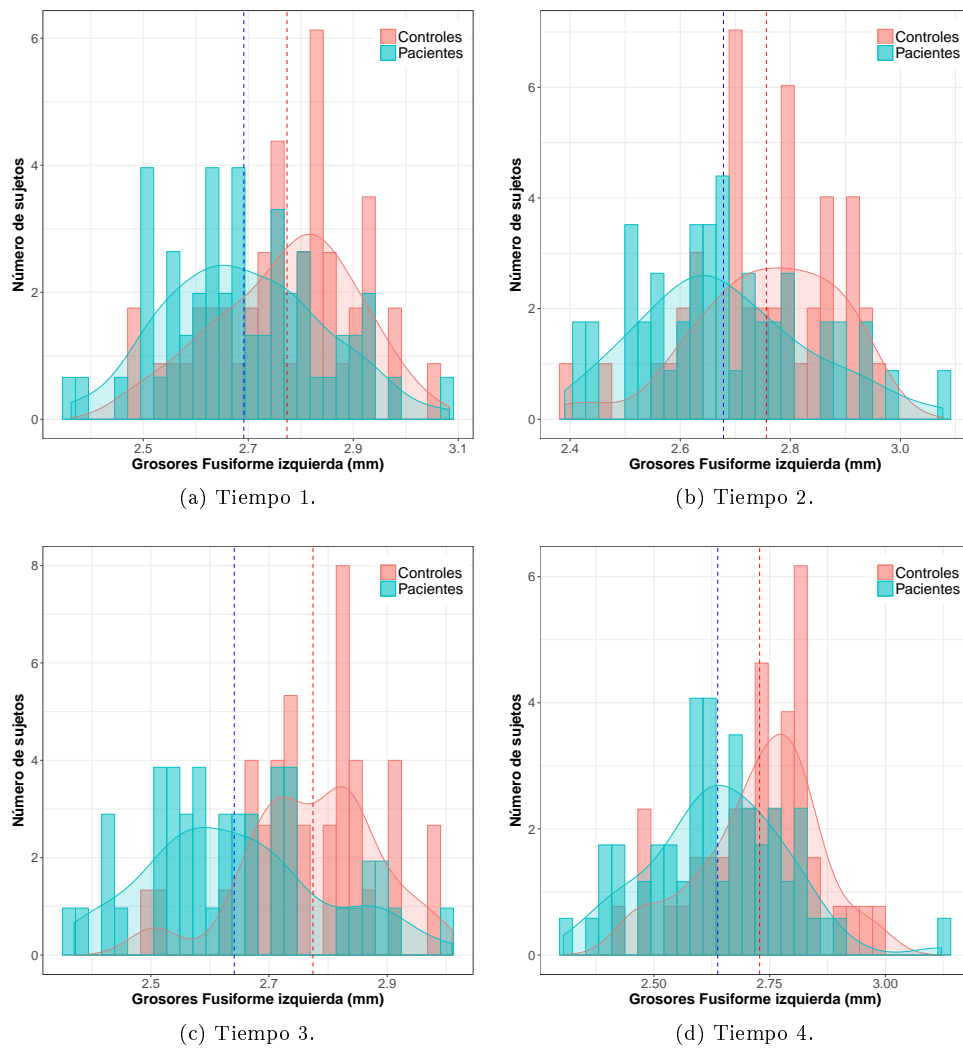


Figura 4.1.4: Histogramas de las medias del grosor cortical de la circunvolución de la fusiforme izquierda para pacientes y controles de los datos sin modelizar en los cuatro puntos temporales. Las líneas sólidas indican la distribución de probabilidad para cada grupo mientras que las líneas verticales discontinuas indican el correspondiente valor medio.

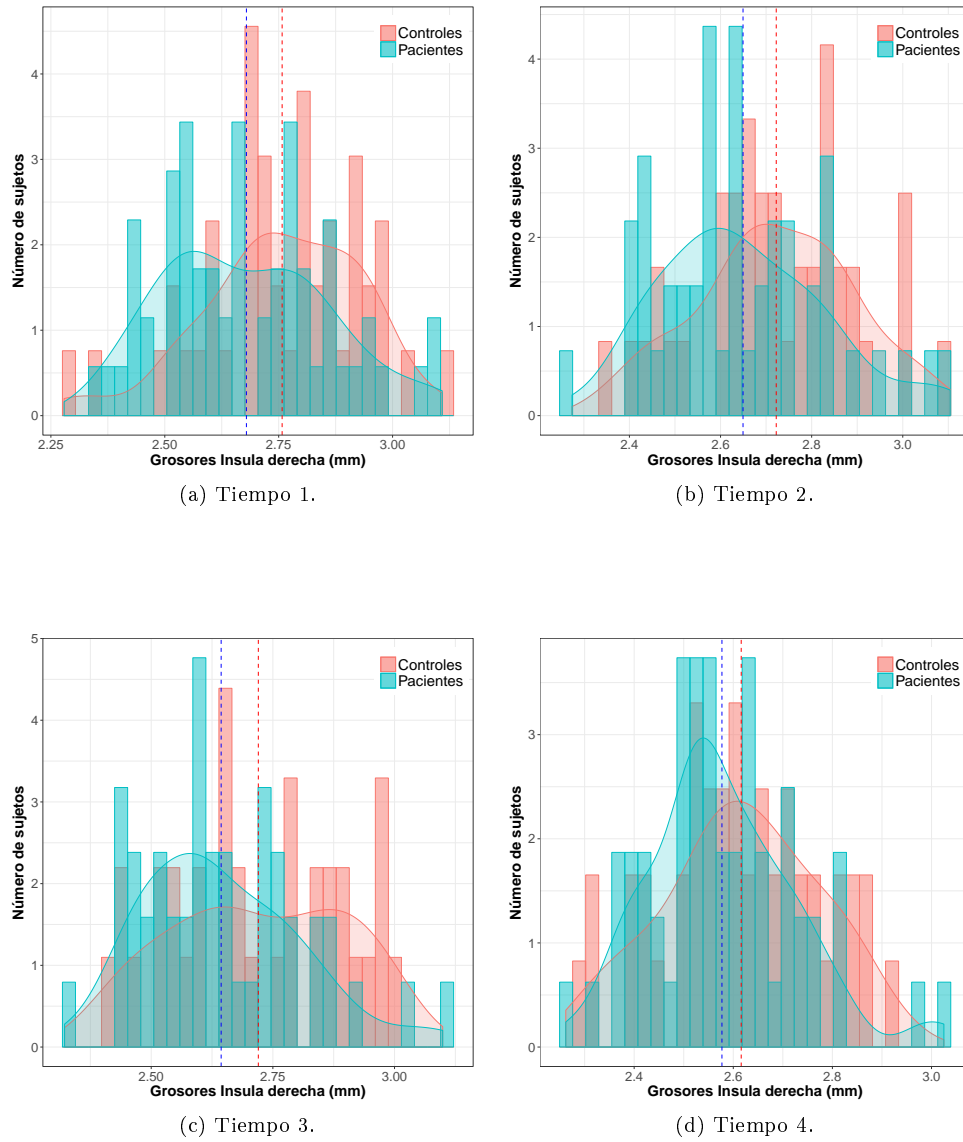


Figura 4.1.5: Histogramas de las medias del grosor cortical de la ínsula derecha para pacientes y controles de los datos sin modelar en los cuatro puntos temporales. Las líneas sólidas indican la distribución de probabilidad para cada grupo mientras que las líneas verticales discontinuas indican el correspondiente valor medio.

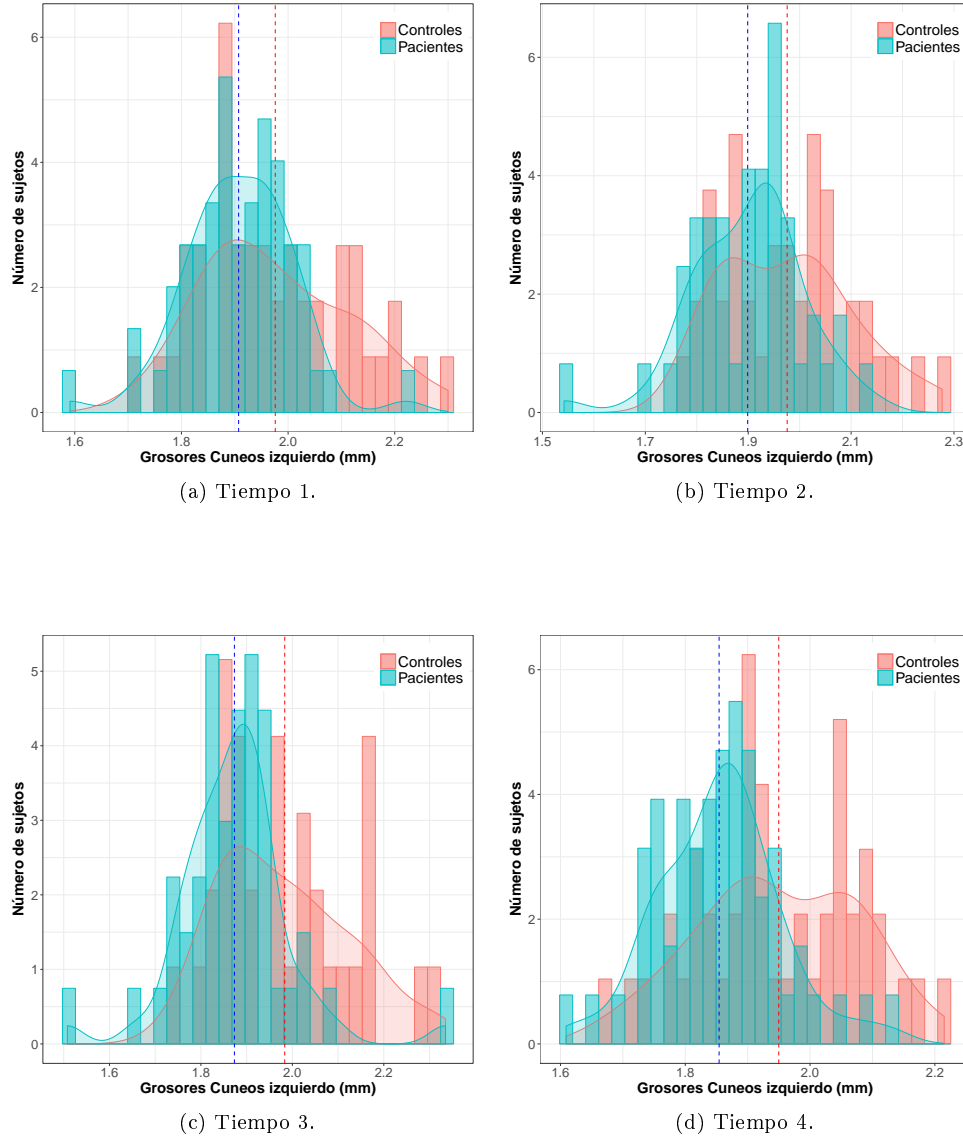


Figura 4.1.6: Histogramas de las medias del grosor cortical del cuneos izquierdo para pacientes y controles de los datos sin modelar en los cuatro puntos temporales. Las líneas sólidas indican la distribución de probabilidad para cada grupo mientras que las líneas verticales discontinuas indican el correspondiente valor medio.

4.2. Modelización.

4.2.1. Correlación entre variables predictivas y de respuesta.

Antes de modelizar se evaluó la relación que existe entre las variables que se van a proponer como predictivas con la variable de respuesta. Las variables de respuesta fueron los grosores de las segmentaciones del cíngulo, el cuneos, la ínsula, las circunvoluciones de la fusiforme, la lengua y el orbitofrontal lateral, todas estas de forma bilateral.

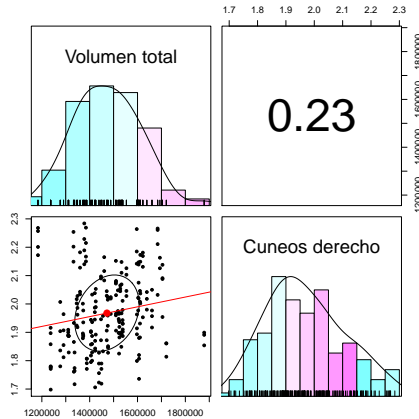
A continuación se muestra en la tabla 4.5 la correlación encontrada entre la edad, la educación, el sexo y el volumen total de los individuos de estudio con respecto a algunas segmentaciones de grosores. El método de correlación usado fue el de Spearman ya que no todas las variables predictivas son continuas y siguen una distribución gaussiana .

Grososres	Pacientes			Controles		
	ρ_{edad}	$\rho_{educación}$	$\rho_{vol.total}$	ρ_{edad}	$\rho_{educación}$	$\rho_{vol.total}$
Cuneos izquierdo	-0.10	-0.10	0.05	0.02	0.11	-0.04
Circunvolución fusiforme izquierda	-0.24	-0.15	0.05	0.00	0.06	-0.03
Obitofrontal lateral izquierda	-0.13	-0.28	0.27	-0.27	0.02	0.02
Lingula Izquierda	-0.16	-0.14	0.11	-0.09	0.05	-0.07
Ínsula izquierda	-0.21	-0.02	0.09	-0.08	0.00	-0.15
Cíngulo izquierdo	-0.39	-0.18	0.04	-0.27	0.04	-0.21
Cuneos derecho	-0.23	-0.09	0.17	0.05	0.09	-0.07
Circunvolución fusiforme derecha	-0.09	-0.12	-0.03	-0.15	-0.05	0.02
Orbitofrontal lateral derecha	-0.23	-0.22	0.06	-0.26	-0.05	-0.19
Lingula derecha	-0.12	-0.22	0.22	-0.28	0.04	0.08
Insula derecha	-0.17	-0.16	-0.10	0.05	0.01	-0.44
Cíngulo derecho	-0.38	-0.03	0.08	0.02	-0.09	-0.13

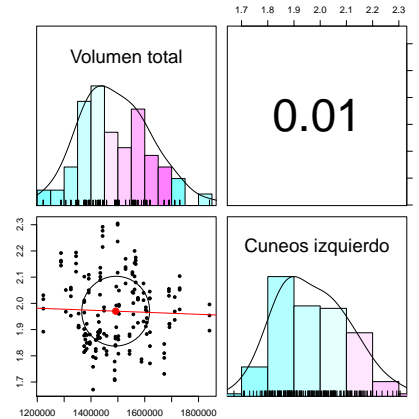
Tabla 4.5: Se muestra el coeficiente de correlación ρ entre las variables predictivas y las variables de respuesta, que en este caso son los grososres corticales.

Además se realizaron los pairspans en R para visualizar la correlación entre las dos variables evaluadas, en la figura 4.2.1 se muestran algunos resultados representativos. Recordando lo que los pairspans desglosan los histogramas con las distribuciones para cada variables acompañadas de una curva de dispersión, la gráfica de correlación entre estas y el coeficiente de correlación ρ .

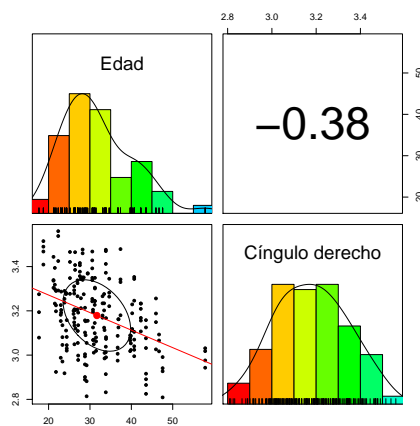
Los resultados de la tabla 4.5 indican correlaciones débiles entre la variable de observaciones y las variables predictivas, aún así fue importante realizar este análisis para comprobar que si se pueden incluir en el estudio. También en la literatura se acostumbra estudiar la interacción de estas variables predictoras, ya sean de tipo continuo o categórico.



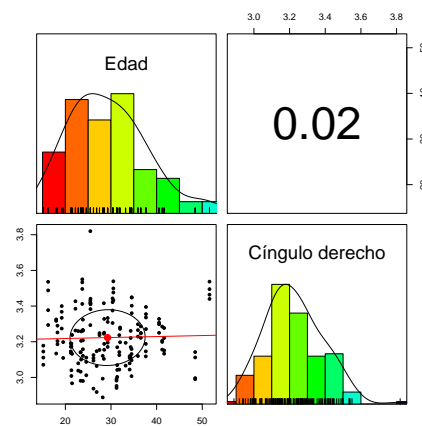
(a) Circunvolución fusiforme izquierda para la distribución de Pacientes.



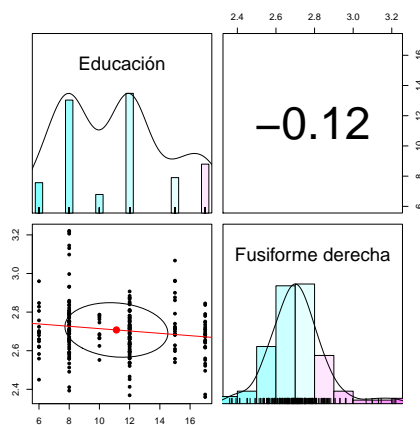
(b) Circunvolución fusiforme izquierda para la distribución de Controles.



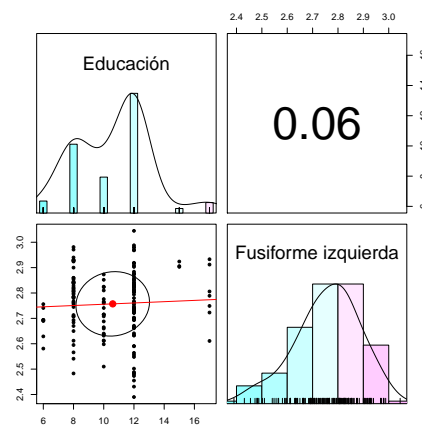
(c) Cíngulo derecho para la distribución de Pacientes.



(d) Cíngulo derecho para la distribución de Controles.



(e) Circunvolución fusiforme izquierda para la distribución de Pacientes.

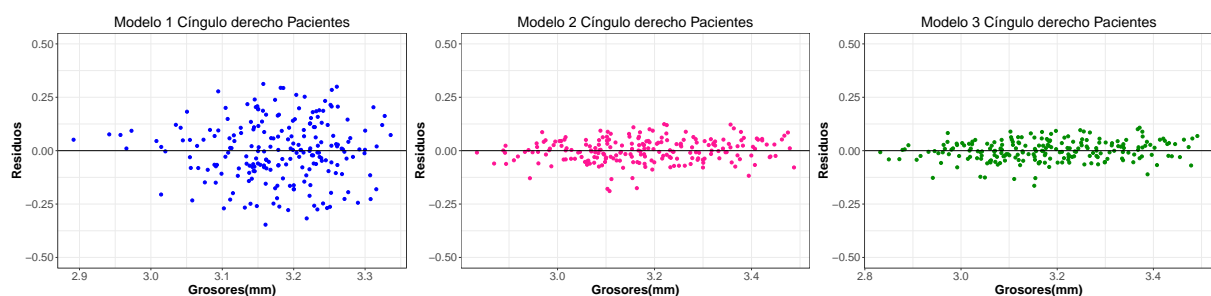


(f) Circunvolución fusiforme izquierda para la distribución de Controles.

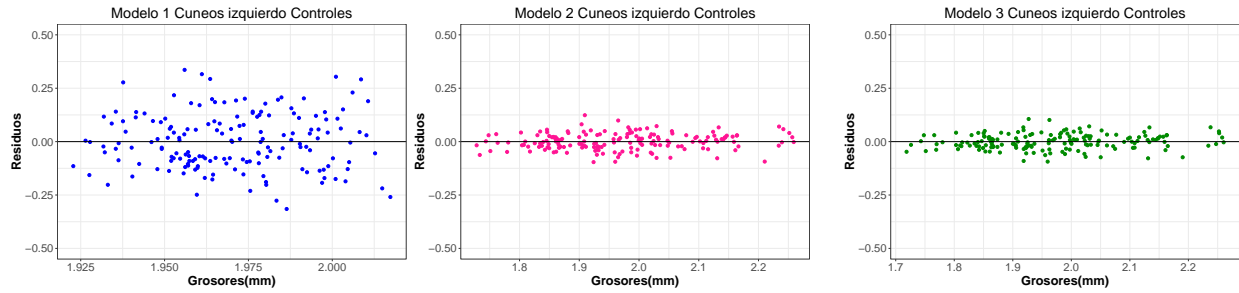
Figura 4.2.1: Pairs Panels obtenidos del análisis de correlación entre variables.

4.2.2. Modelos.

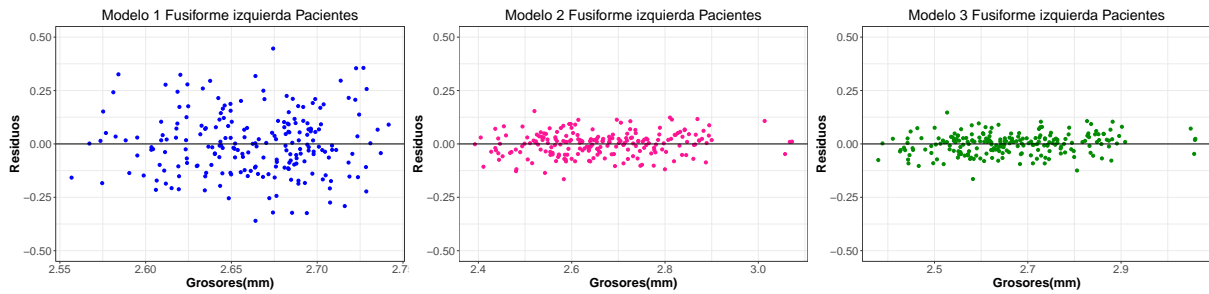
Para comparar modelos se realizaron las gráficas de residuos que se muestran a continuación en la figura 4.2.2. De aquí se puede apreciar como los modelos lineales mixtos M2 y M3 mejoran significativamente con respecto a la regresión lineal del modelo M1. Puesto que el modelo M1 presenta más dispersión con respecto a los otros dos.



(a) Residuos de los modelos para el cíngulo derecho en Pacientes.



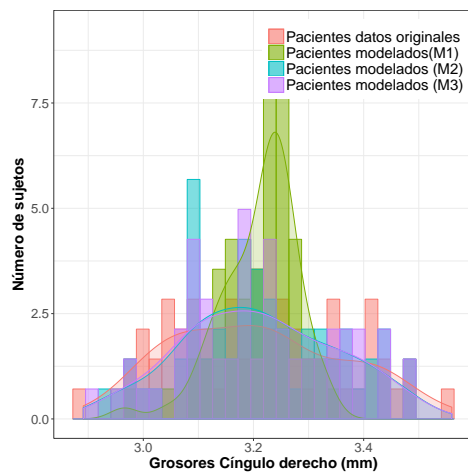
(b) Residuos de los modelos para el cuneos izquierdo en Controles.



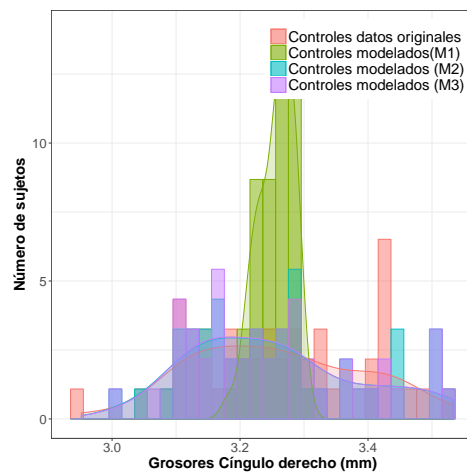
(c) Residuos de los modelos para la Circunvolución fusiforme izquierda en Pacientes.

Figura 4.2.2: Residuos de los modelos M1, M2 y M3 para algunas segmentaciones.

Esto también se puede observar comparando los histogramas de las medidas de los distintos grososres con los predichos por los tres modelos M1, M2 y M3 en cada tiempo de adquisición (figuras 4.2.3 a 4.2.5). Al igual que se veía en la figura 4.2.2, el modelo M1 proporciona un mal ajuste a los datos, mientras que el ajuste es mucho mejor para los modelos M2 y M3, que son muy similares entre si.

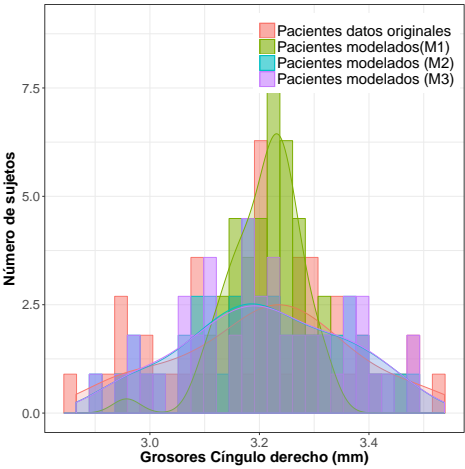


(b) Pacientes

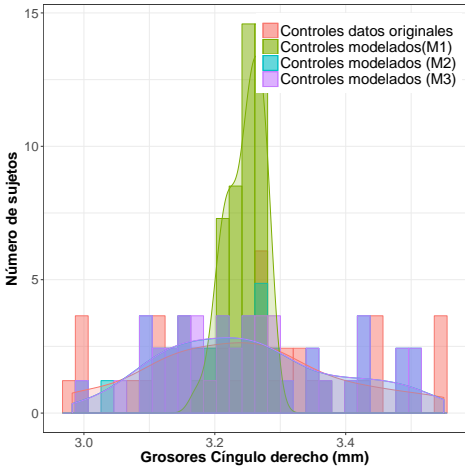


(c) Controles

(c) Tiempo 1.

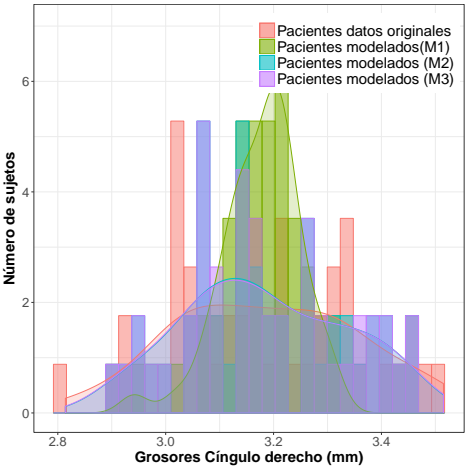


(e) Pacientes

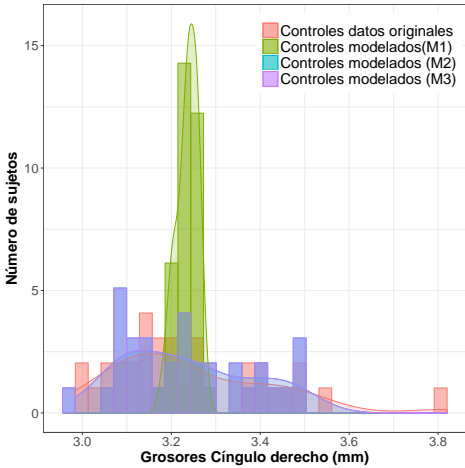


(f) Controles

(f) Tiempo 2.



(h) Pacientes



(i) Controles

(i) Tiempo 3.

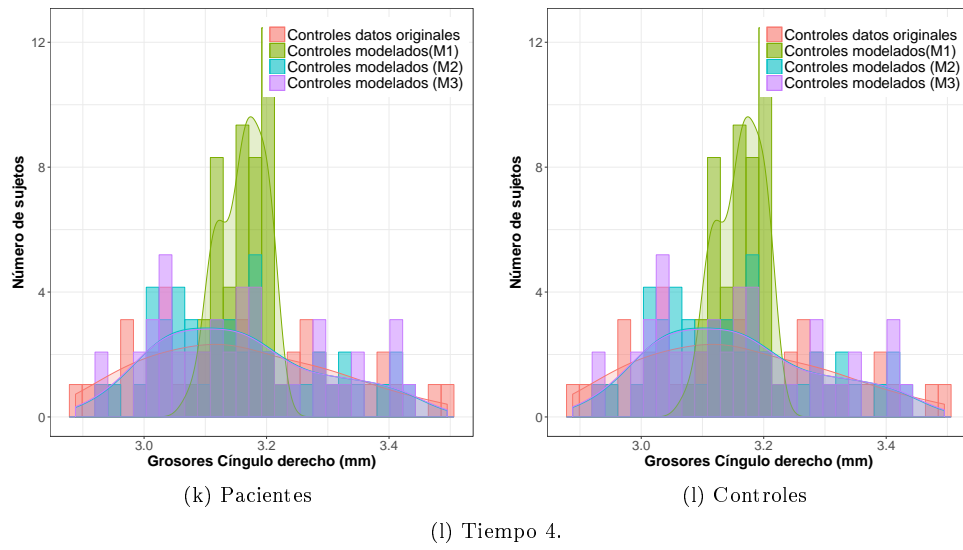
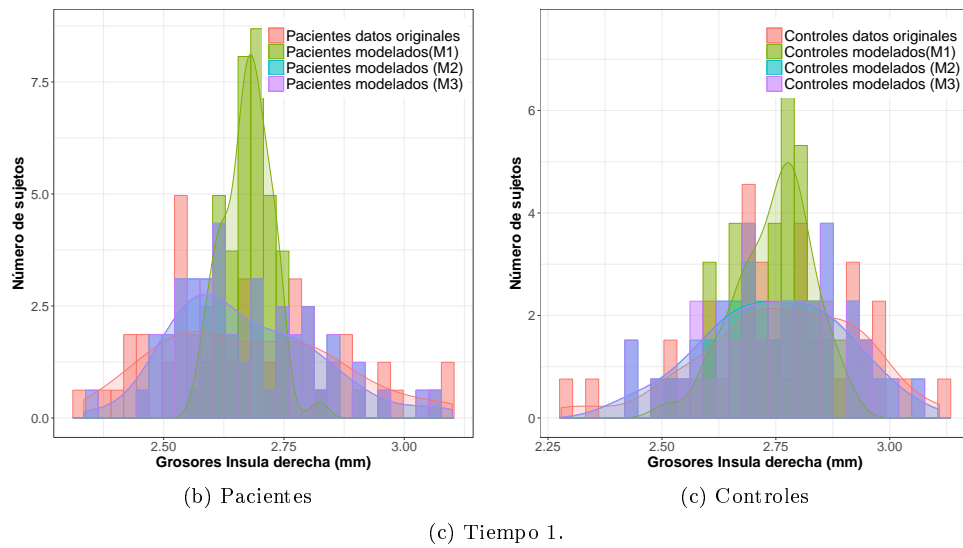
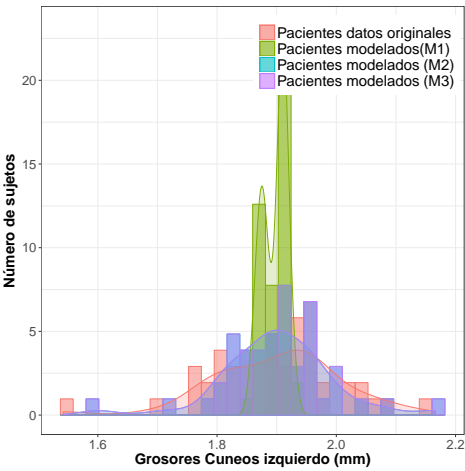
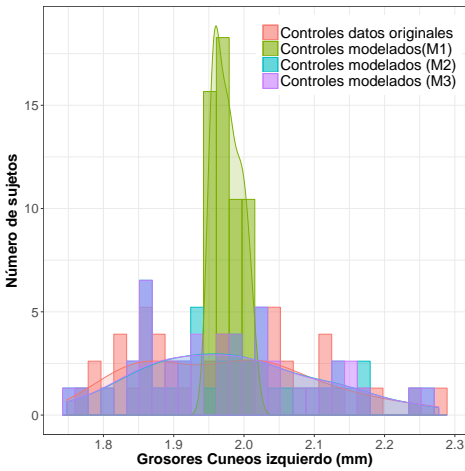


Figura 4.2.3: Gráfica de las frecuencias para el grosor del cíngulo derecho para pacientes y controles de los datos originales y los modelos M1, M2 y M3, en los cuatro puntos de medición. Las curvas suaves indican las correspondientes distribuciones de probabilidad.



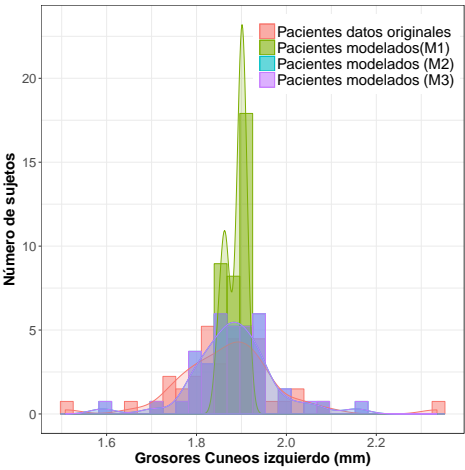


(e) Pacientes

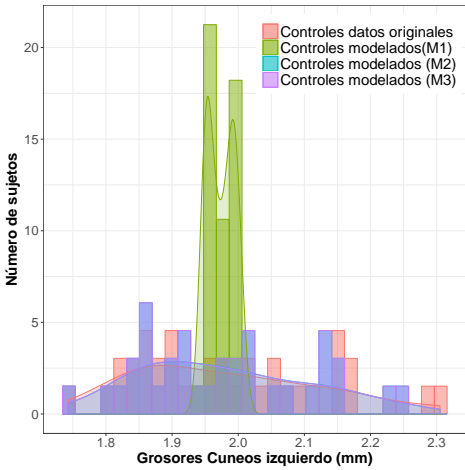


(f) Controles

(f) Tiempo 2.



(h) Pacientes



(i) Controles

(i) Tiempo 3.

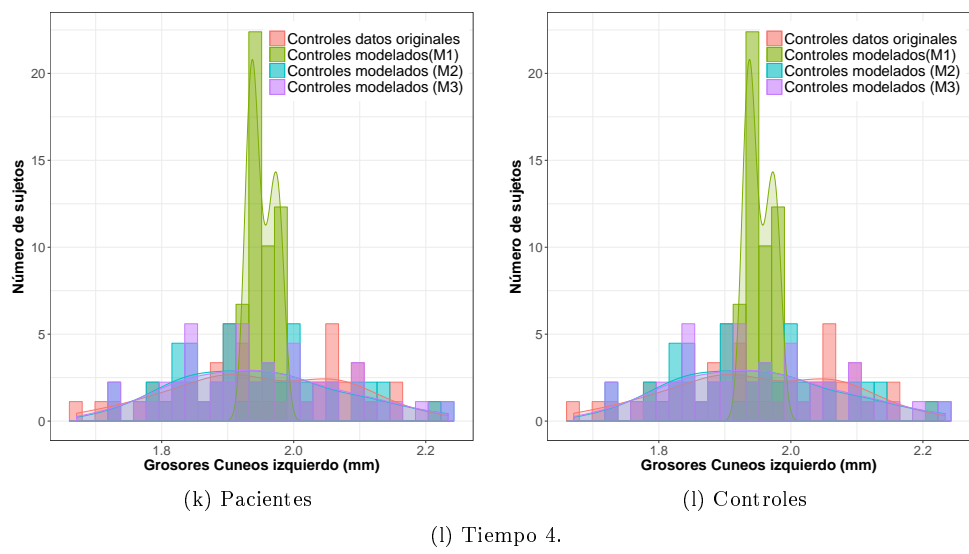
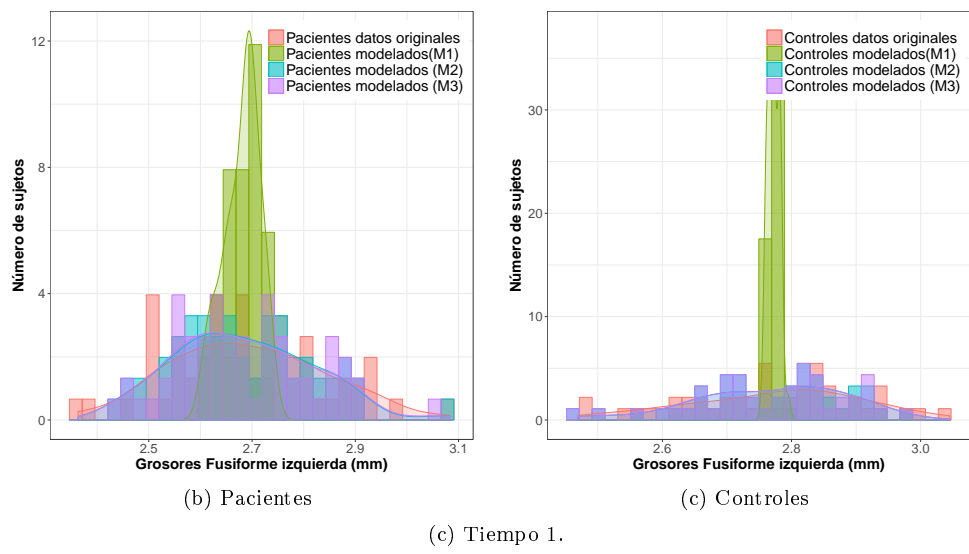
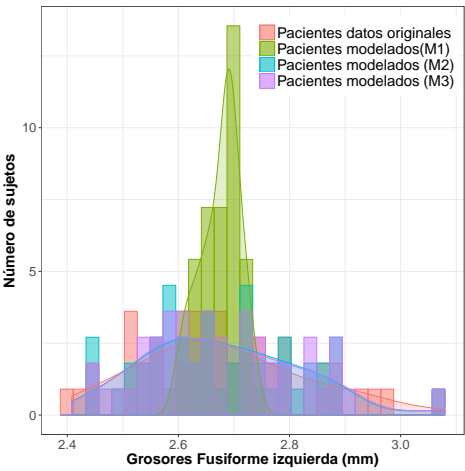
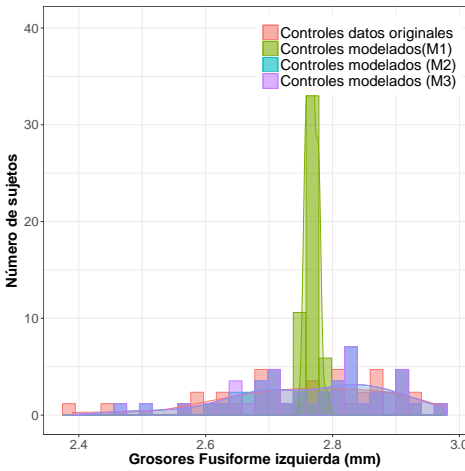


Figura 4.2.4: Gráfica de las frecuencias para el grosor del cuneos izquierdo para pacientes y controles de los datos originales y los modelos M1, M2 y M3, en los cuatro puntos de medición. Las curvas suaves indican las correspondientes distribuciones de probabilidad.



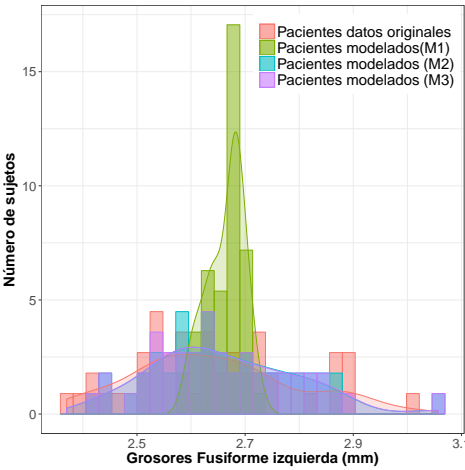


(e) Pacientes

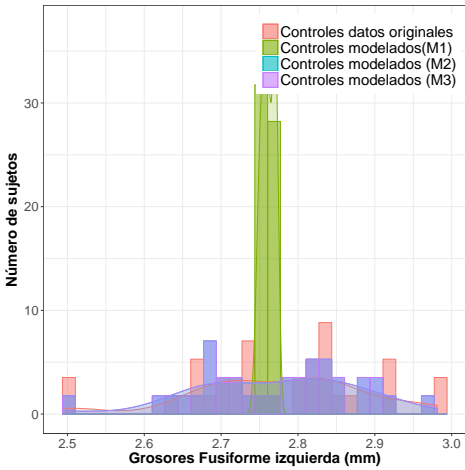


(f) Controles

(f) Tiempo 2.

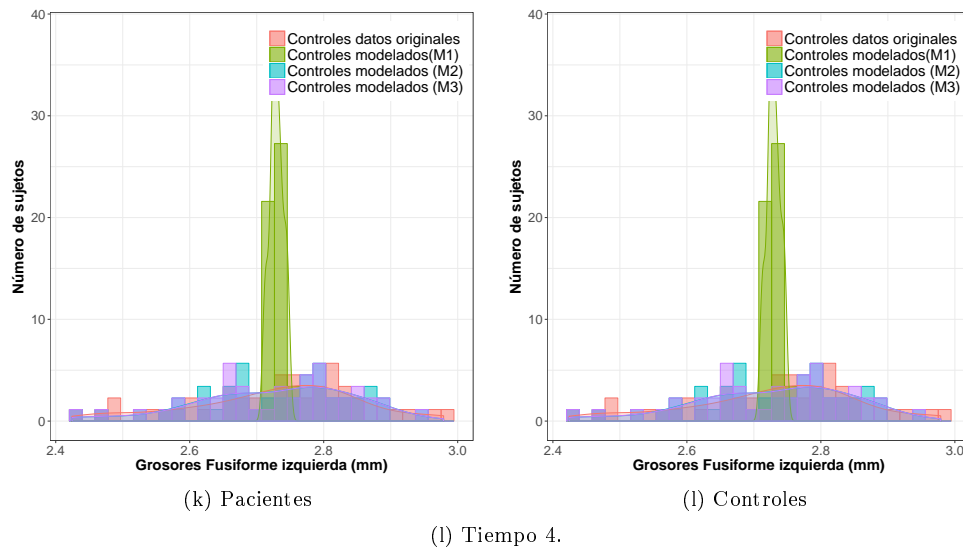


(h) Pacientes



(i) Controles

(i) Tiempo 3.



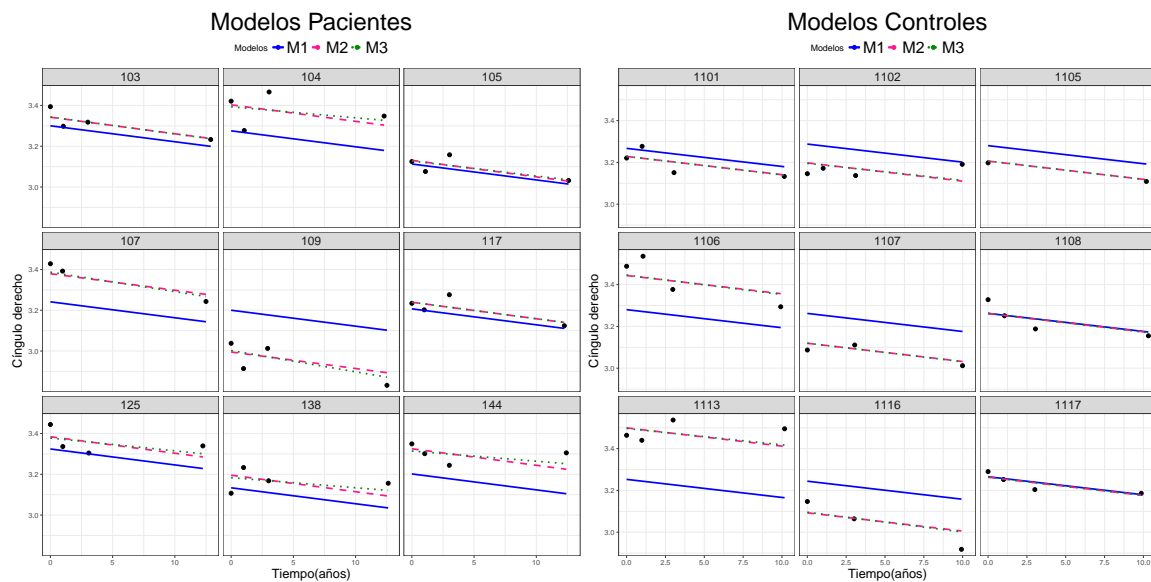
(l) Tiempo 4.

Figura 4.2.5: Gráfica de las frecuencias para el grosor de la cicunvolución de la fusiforme izquierda para pacientes y controles de los datos originales y los modelos M1, M2 y M3, en los cuatro puntos de medición. Las curvas suaves indican las correspondientes distribuciones de probabilidad.

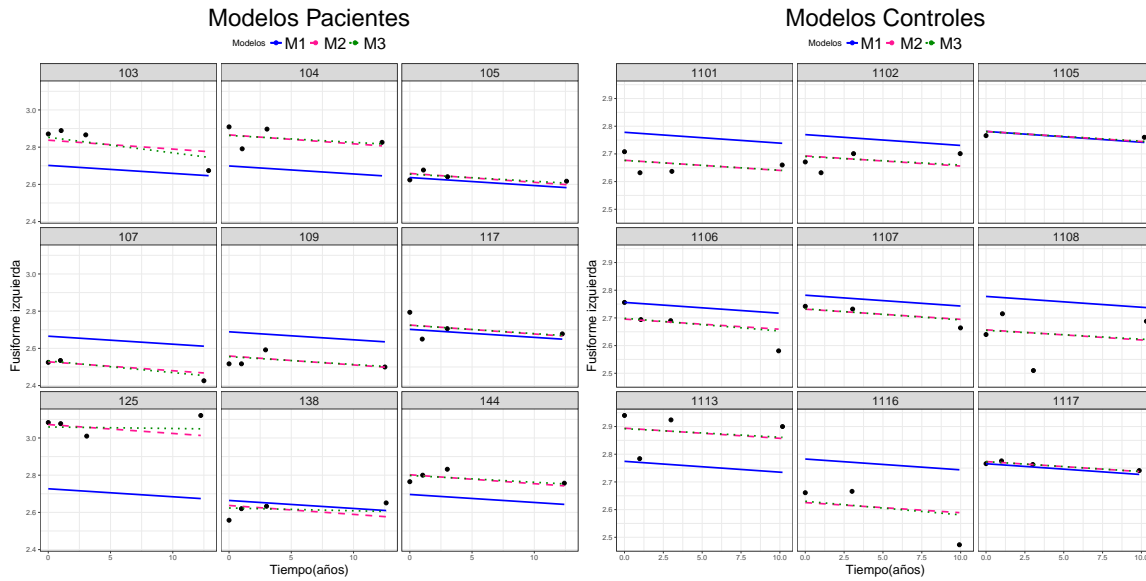
4.2.2.1. Ajuste de la modelización.

En las gráficas representadas en la figura 4.2.6 se puede visualizar el ajuste obtenido de los modelos M1, M2 y M3. Se representa un subconjunto de sujetos de ambos grupos (pacientes y controles). El ajuste del modelo M1 se dibujó con una línea continua en azul, mientras que para los ajustes de los modelos M2 y M3 se representaron con una línea quebrada en rosa y la punteada en verde, respectivamente.

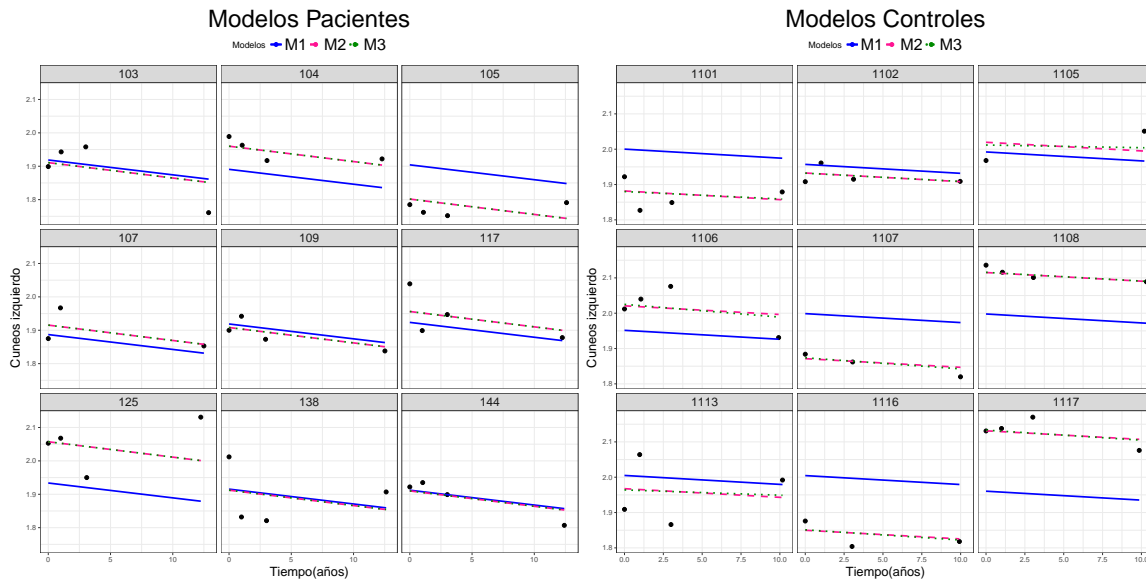
Se puede observar que los modelos lineales mixtos permiten predecir una tendencia mucho más clara para el grupo en general ya que tuvieron en cuenta la variabilidad de los sujetos de estudio. Esto es debido a que cada sujeto individual se ha introducido como efecto aleatorio en los modelos M2 y M3, mientras que en la regresión lineal del modelo M1 solo se tiene la aportación de los efectos fijos.



(a) Cingulo derecho para pacientes y controles.



(b) Circunvolución fusiforme izquierda para pacientes y controles.



(c) Cuneos izquierdo para pacientes y controles.

Figura 4.2.6: En esta gráfica se muestran los ajustes para los modelos M1, M2 y M3 que corresponden a la línea continua en azul, la rosa quebrada y la verde punteada respectivamente. Los puntos son los datos originales. Se muestran solo algunos individuos para los grupos de pacientes y controles.

4.2.2.2. Comparación de modelos

Debido al resultado anterior, las gráficas de los residuos de la figura 4.2.2, se puede apreciar que los modelos lineales mixtos presentaron menos dispersión en los residuos, debido a esto se decidió trabajar únicamente con estos modelos. Pero ¿cuál será el más apropiado para la modelización de la variable de respuesta?

Para dar respuesta a esta pregunta se compararon los modelos M2 y M3 con la función `anova()` en R. Su lógica consiste en plantear como hipótesis nula, H_0 , el modelo M2 mientras que para la hipótesis alternativa, H_A , el modelo M3, así indicará a partir de un p-value si el modelo M3 mejora significativamente con respecto al M2.

Con esto se realizó un test de hipótesis comparando los dos modelos, aquí el modelo M3 es el que contiene un efecto aleatorio más en comparación con M2, así se comparó la calidad de ajuste de cada modelo. Es decir, no estamos evaluando los valores de los parámetros per se; estamos comparando el ajuste del modelo que se puede obtener con algunas restricciones en los valores de los parámetros y sin las restricciones.

Los valores obtenidos se reportan en la tabla 4.6, donde se muestra el valor de χ^2 y el p-value. Cuanto más pequeño es el valor χ^2 quiere decir que los dos modelos son equivalentes con una probabilidad indicada por el p-value. Así de

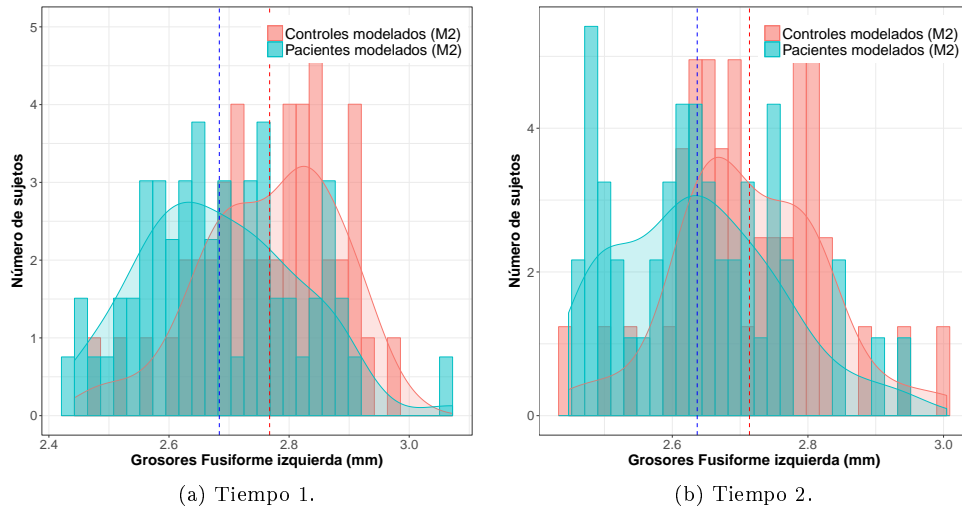
la tabla 4.6 se puede observar que para una segmentación existió un cambio entre modelos mientras para el resto no se puede discernir que el modelo M3 sea mejor que M2.

Grososres	Pacientes		Controles	
	χ^2	$p - value$	χ^2	$p - value$
Cuneos izquierdo	0.00	1.00	0.67	0.41
Circunvolución fusiforme izquierda	2.34	0.13	0.12	0.73
Orbitofrontal lateral izquierda	0.00	1.00	0.56	0.45
Lingula izquierda	1.32	0.25	0.00	1.00
Ínsula izquierda	0.86	0.35	0.72	0.40
Cíngulo izquierdo	0.38	0.54	0.00	1.00
Cuneos derecho	2.60	0.11	0.02	0.88
Circunvolución fusiforme derecha	2.42	0.12	4.80	0.03*
Orbitofrontal lateral derecha	0.00	1.00	0.00	0.99
Lingula derecha	0.74	0.39	1.74	0.19
Ínsula derecha	0.00	1.00	0.27	0.61
Cíngulo derecho	2.95	0.09	0.09	0.76

Tabla 4.6: Valores del χ^2 y el p -value de la comparación entre modelos, donde * indica que hay diferencia significativa entre modelos.

Ahora bien, la prueba de hipótesis realizada entre los modelos M2 y M3 se encontró que no merece la pena introducir un nuevo efecto aleatorio al usar los modelos lineales mixtos. Esto se concluyó ya que el p -value en la gran mayoría de las regiones corticales no fue pequeño ($p - value > 0.05$) lo cual implicó que no hay una mejora entre M2 y M3. Con este resultado se prefirió el modelo M2 por su simplicidad con respecto a M3.

En la figura 4.2.7 se muestra a manera de ejemplificar un histograma de los datos obtenidos con el modelo M2 para ambos grupos de estudio y al igual que se observo para los datos originales se sigue teniendo un solapamiento entre ambos grupos.



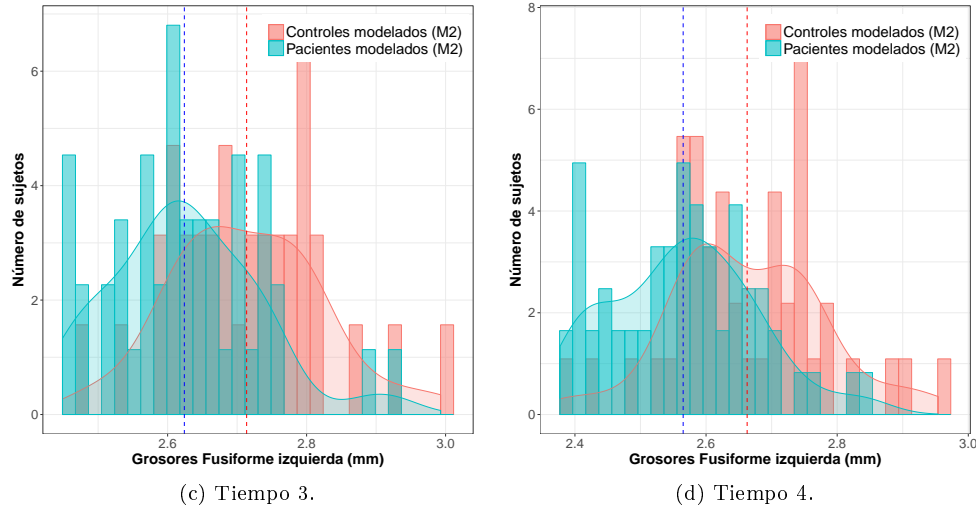


Figura 4.2.7: Histogramas de las medias del grosor cortical de la circunvolución de la fusiforme izquierda para pacientes y controles predichos por el modelo M2, en los cuatro puntos de medición. Las curvas suaves indican las correspondientes distribuciones de probabilidad.

Por otra parte como se puede apreciar en la tabla 4.6 que para la circunvolución de la fusiforme derecha el cambio en los modelos M2 y M3 fue significativo. En la 4.2.8 se muestra el ajuste realizado para esta región cortical con su respectivo grupo de estudio.

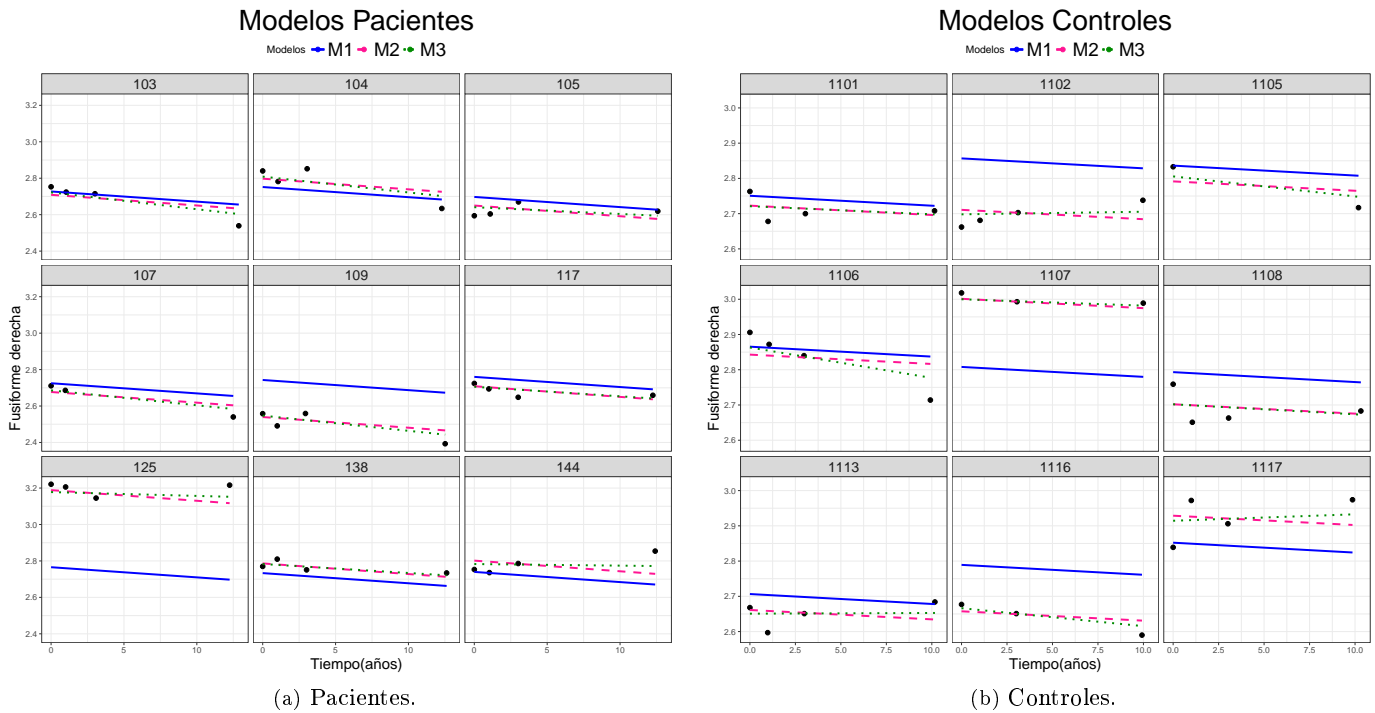


Figura 4.2.8: Gráficas que muestran la diferencia entre los ajuste M1, M2 y M3 (línea continua en azul , línea quebrada en rosa y línea punteada en verde respectivamente), donde la diferencia entre el modelo M2 y M3 resultó significativa para la circunvolución de la fusiforme derecha.

4.2.2.3. Estimaciones de los coeficientes de los efectos fijos.

En cuanto a los valores obtenidos para cada coeficiente de los efectos fijos se presentan en las tablas 4.7 y 4.8. Estas tablas contienen los estimadores de los parámetros del tiempo de medición, edad, sexo, educación y volumen total cerebral. También se obtuvo el β_0 , coeficiente asociado a la ordenada al origen, que es la medición en el tiempo basal. Todo esto para el modelo M2, se decidió presentar los resultados de este modelo ya que tras la comparación de

modelos realizada esté modelo con respecto al M3 tuvieron la misma significancia, lo cual indica que no es necesario complicar el modelo propuesto con un término de efecto aleatorio extra, con lo que se eligió así el mas sencillo. Esto se observa también en las gráficas de las distribuciones de frecuencias donde se compararon los modelos con las mediciones originales, en estas se puede apreciar que M2 y M3 son altamente compatibles con la distribución de los datos reales.

Ahora bien, con respecto a los resultados de las tablas 4.7 y 4.8 que presentan los coeficientes estimados de los efectos fijos encontrados con el modelo M2. Se muestran los coeficientes β_0 , $\beta_{años}$, β_{edad} , β_{sexo} , $\beta_{educación}$ y $\beta_{volumen}$. De estos coeficientes se encuentra mucha información con respecto a las diferencias y similitudes entre los dos grupos de estudio (pacientes y controles).

Así analizando el coeficiente β_0 que no es más que la ordenada al origen en el modelo, se aprecia que ningún coeficiente para los dos grupos es compatible con cero, lo cual tiene mucho sentido ya que ningún individuo independientemente del grupo al que pertenezca tendrá grosor cero para ningún tiempo ni región de interés. Otra característica interesante observada es que las mediciones del grosor cortical en el tiempo basal en ambos grupos no es estadísticamente significativa ya que son compatibles al 2σ .

Por otra parte el coeficiente $\beta_{años}$ de las tablas 4.7 y 4.8 que determina el paso del tiempo entre medidas del grosor se puede observar que en todas las segmentaciones se ve un decremento más rápido en el grosor en los pacientes con respecto a los controles.

Además la incertidumbre asociada a los pacientes en los $\beta_{años}$ es mayor que en los controles con lo cual existe una mayor variabilidad en el grupo de pacientes ante el paso de los años. También en algunos casos al considerar el valor absoluto de los $\beta_{años}$ indican una mayor influencia ante el tiempo de adquisición para el grupo de pacientes con respecto al de controles, así como tendencia general el grosor cortical cerebral para estas regiones parece descender más rápidamente con el paso del tiempo que el de los controles. Con respecto a su significancia estadística se puede observar que todos son significativos para ambos grupos al 2σ , exceptuando al cuneos derecho y lingula derecha para controles los cuales son significativos solo al 1σ .

Ahora bien, para el coeficiente β_{edad} se obtiene una significancia estadística al 1σ para los grosores de la ínsula derecha, circunvolución de la fusiforme izquierda, cuneos derecho y cíngulo izquierdo. También se encontró significancia al 1σ para el grosor del cíngulo derecho, para el grupo de pacientes.

Luego para el grupo de controles los grosores significativos al 1σ fue el grosor de la circunvolución de la fusiforme izquierda, pero esta región ya no es significativa al 2σ . Igualmente, para el mismo grupo de controles se tuvo significancia estadística al 2σ para los grosores de la orbitofrontal lateral de forma bilateral ¹y la lingula derecha. Por último, para ambos grupos se tuvo una significancia al 2σ para el grosor del cíngulo izquierdo.

Por otra parte, para el coeficiente de β_{sexo} , los grosores del cuneos izquierdo y la orbitofrontal lateral izquierda, del grupo de pacientes, existió una significancia al 1σ . Además para los grosores de la lingula derecha y la ínsula de forma bilateral, del grupo de controles se tuvo significancia al 1σ . Y el único grosor que tuvo significancia al 2σ fue la ínsula izquierda de los pacientes.

Después para el coeficiente $\beta_{educación}$ se encontró significancia al 1σ para el grupo de pacientes los grosores de la lingula, ínsula, circunvolución de la fusiforme, todos estos de forma bilateral, y el grosor del cíngulo derecho. Adicionalmente el grosor de la orbitofrontal izquierda de pacientes fue el único compatible al 2σ . Para este coeficiente de educación en el grupo de controles no se encontró significancia estadística.

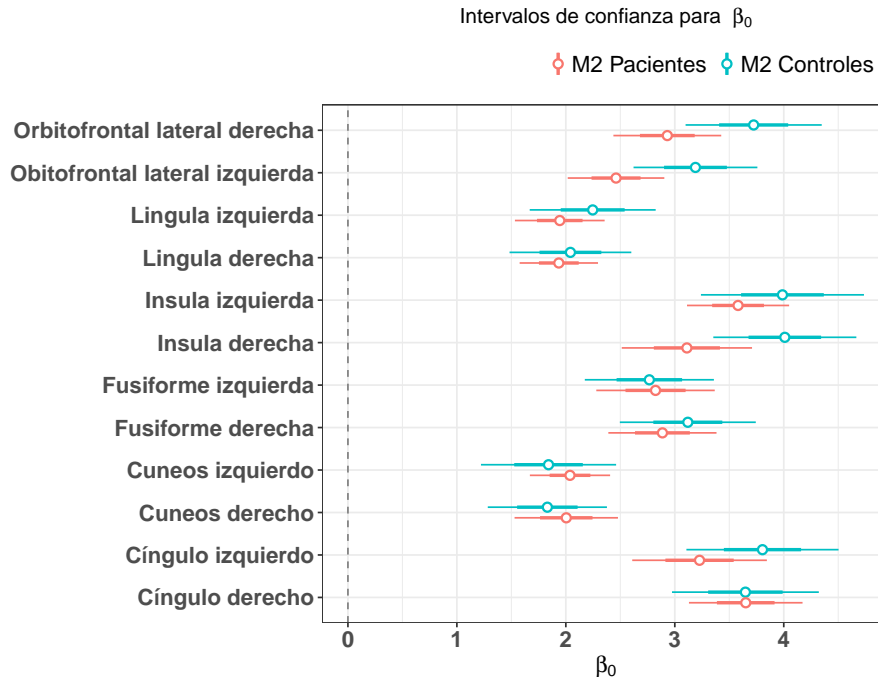
Finalmente el coeficiente $\beta_{volumen}$ para el grupo de pacientes presentó significancia estadística al 1σ para los grosores de la orbitofrontal izquierda, la lingula bilateralmente y la ínsula izquierda. Mientras que para el grupo de controles sólo se tuvo un grosor del orbitofrontal izquierdo con significancia 1σ . Sin embargo no se encontró ningún grosor para este coeficiente con significancia al 2σ .

Por otra parte ahora que se conoce la significancia estadística de estos estimadores llama la atención el resultado de la sección 4.1.1 donde se obtuvieron las diferencias porcentuales del cambio del grosor por segmentación, véanse las tablas 4.3 y 4.4. Aquí para pacientes y controles en el grosor de la ínsula hubo un mayor cambio en su medición ante el paso del tiempo en ambos grupos; estudios en la literatura [21] han demostrado que para esta segmentación se ha tenido un mayor decremento en especial para los pacientes, ya que la ínsula esta asociada con la regulación emocional, siendo una de las área más afectada para pacientes con psicosis. Además se ha demostrado la dependencia que tiene

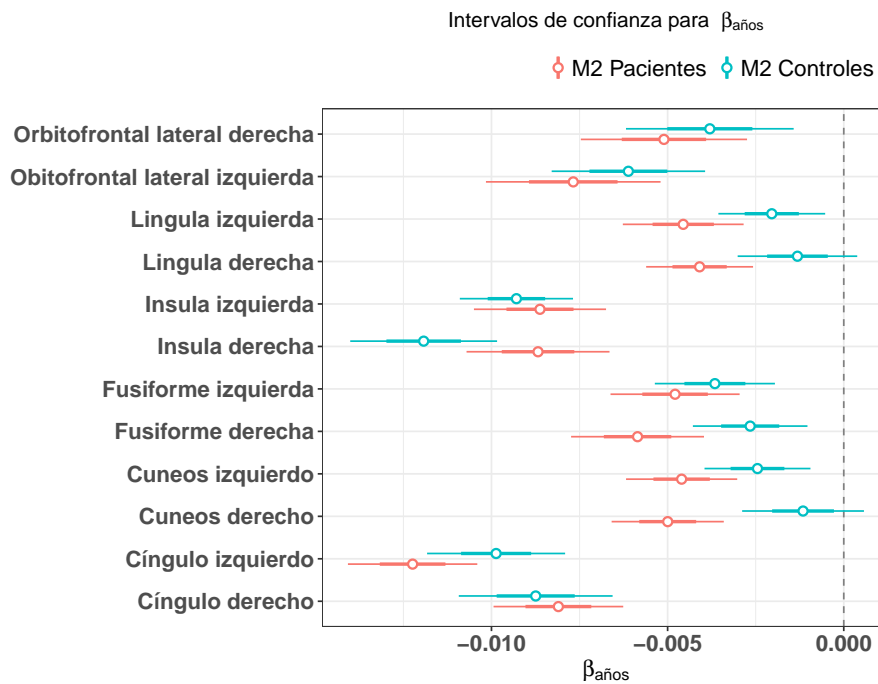
¹Para el lado izquierdo y derecho.

con la edad y el sexo del individuo, así con los coeficientes β_{edad} y β_{sexo} que se encontraron con la modelización de M2 para el grosor de la ínsula izquierda existió significancia estadística al 2σ para el grupo de pacientes.

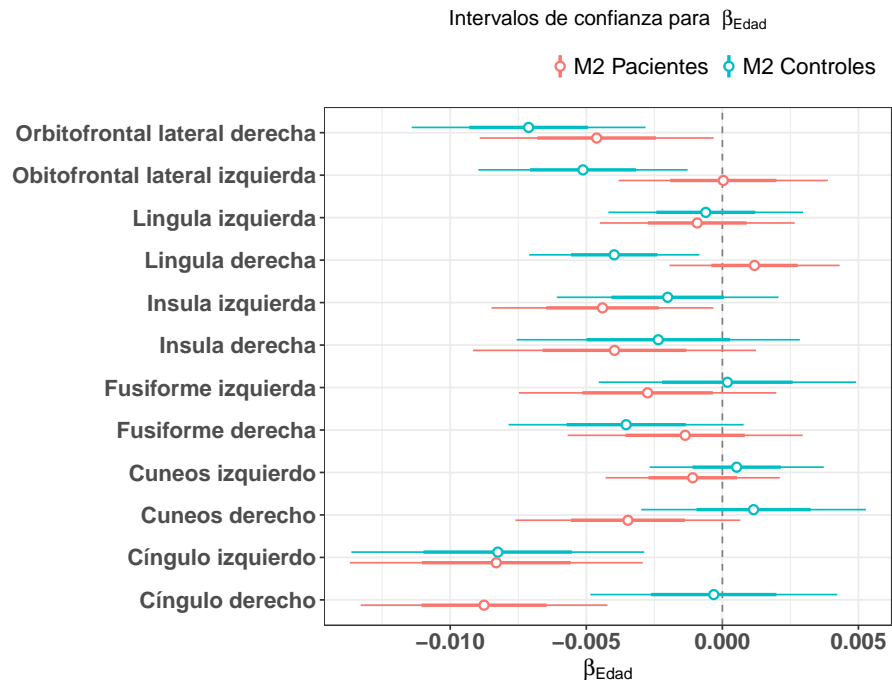
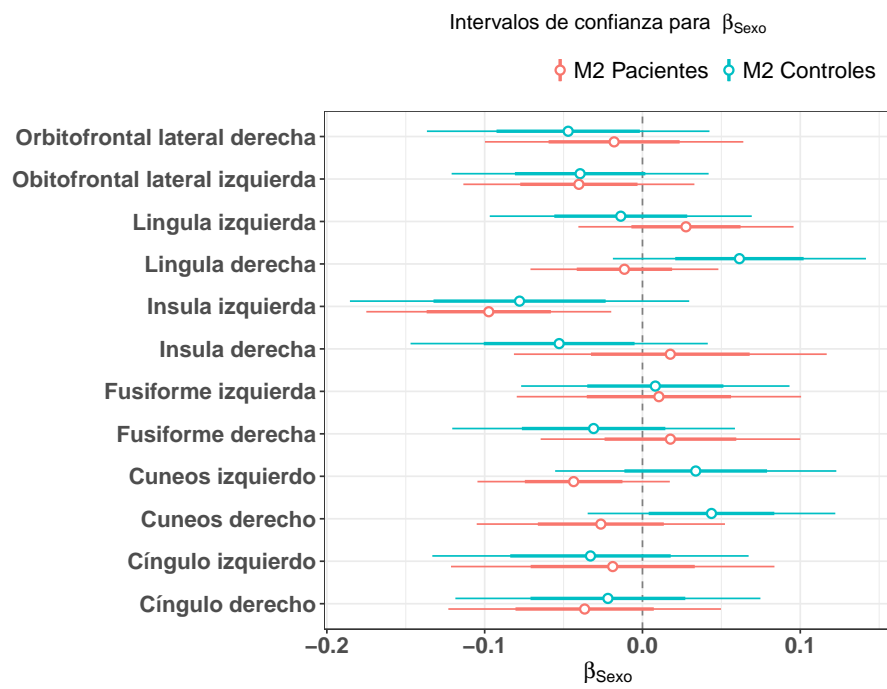
A continuación para ejemplificar de forma visual la significancia estadística de los coeficientes β' s obtenidos con el modelo M2 se tienen las gráficas de la figura 4.2.9, en donde se muestran los intervalos de confianza para todas las regiones y coeficientes estimados al 95 % (2σ) y 68 % (1σ), representados por las líneas delgadas y gruesas respectivamente.

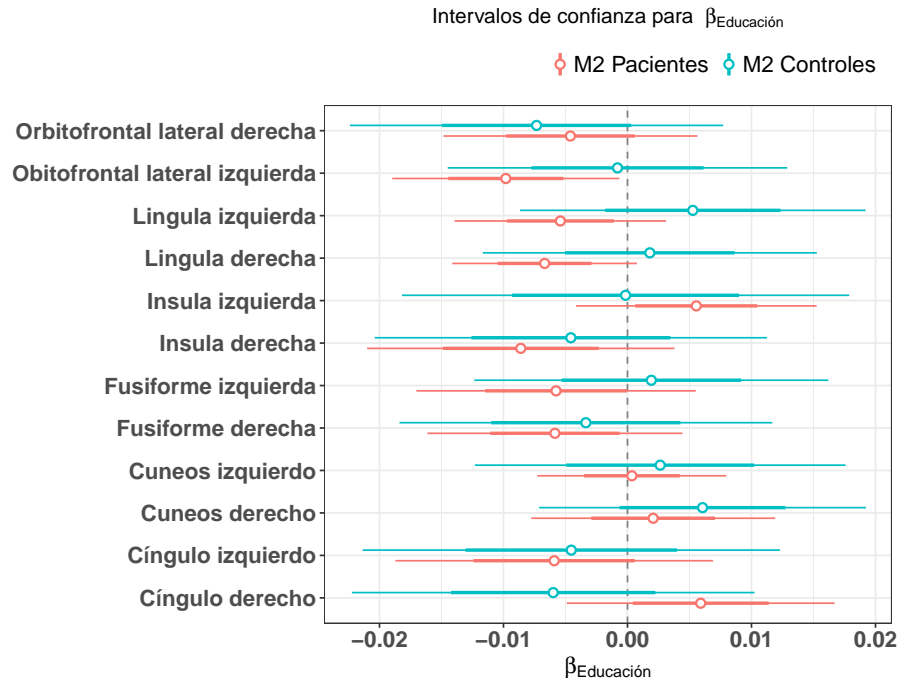
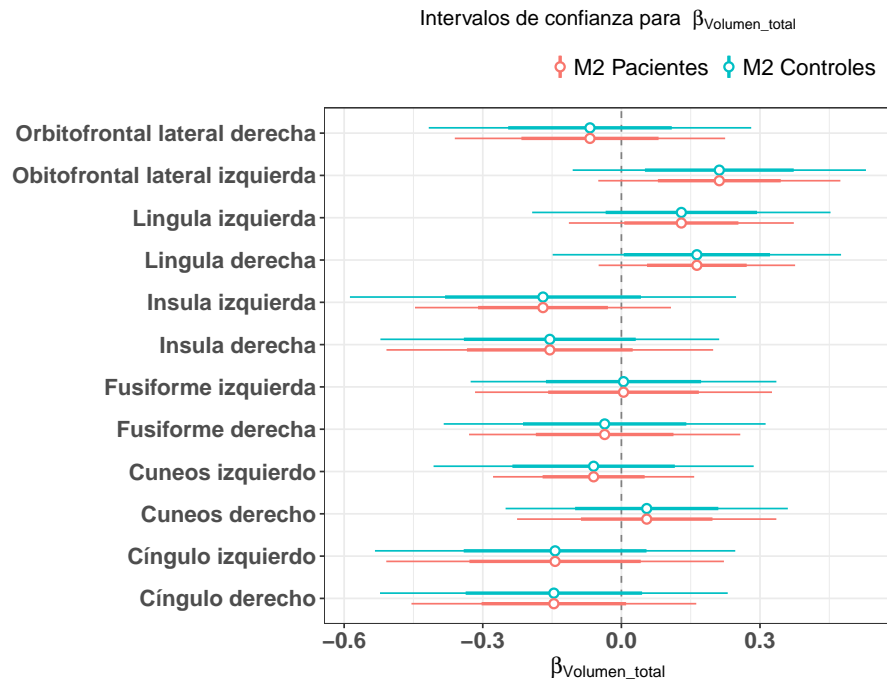


(a) Intervalos de confianza para los coeficientes de la ordenada al origen β_0 .



(b) Intervalos de confianza para los coeficientes del tiempo $\beta_{años}$.

(c) Intervalos de confianza para los coeficientes de la edad β_{edad} .(d) Intervalos de confianza para los coeficientes del sexo β_{sexo} .

(e) Intervalos de confianza para los coeficientes de la educación $\beta_{\text{educación}}$.(a) Intervalos de confianza para los coeficientes del volumen total β_{Volumen} .Figura 4.2.9: Intervalos de confianza al 95 % (2σ) y 68 % (1σ), las líneas delgadas y gruesas respectivamente, para los coeficientes β 's. Para todas las regiones de grosores corticales.

Segmentaciones	Pacientes					
	$\beta_0(SE)$	$\beta_{años}(SE)$	$\beta_{edad}(SE)$	$\beta_{sexo}(SE)$	$\beta_{educación}(SE)$	$\beta_{volumen}(SE)$
Cuneos izquierdo	2.0 (0.1)	$-4.6 \times 10^{-3}(8.0 \times 10^{-4})$	$-8.8 \times 10^{-4}(1.6 \times 10^{-3})$	$-4.5 \times 10^{-2}(3.0 \times 10^{-2})$	$-4.0 \times 10^{-5}(3.8 \times 10^{-3})$	$-6.3 \times 10^{-2}(0.1)$
Circunvolución fusiforme izquierda	2.8 (0.3)	$-4.6 \times 10^{-3}(1.0 \times 10^{-3})$	$-2.9 \times 10^{-3}(2.4 \times 10^{-3})$	$-1.1 \times 10^{-2}(4.6 \times 10^{-2})$	$-5.6 \times 10^{-3}(5.8 \times 10^{-3})$	$1.1 \times 10^{-2}(0.1)$
Orbitofrontal lateral izquierda	2.4 (0.2)	$-7.7 \times 10^{-3}(1.2 \times 10^{-3})$	$2.4 \times 10^{-4}(1.9 \times 10^{-3})$	$-4.0 \times 10^{-2}(3.7 \times 10^{-2})$	$-9.3 \times 10^{-3}(4.6 \times 10^{-3})$	0.1 (0.1)
Lingula izquierda	1.9 (0.2)	$-4.5 \times 10^{-3}(9.5 \times 10^{-4})$	$-6.4 \times 10^{-4}(1.6 \times 10^{-3})$	$3.2 \times 10^{-2}(3.4 \times 10^{-2})$	$-5.5 \times 10^{-3}(4.2 \times 10^{-3})$	0.1 (0.1)
Ínsula izquierda	3.6 (0.2)	$-8.5 \times 10^{-3}(1.0 \times 10^{-3})$	$-3.9 \times 10^{-3}(2.0 \times 10^{-3})$	$-9.0 \times 10^{-2}(3.9 \times 10^{-2})$	$4.3 \times 10^{-3}(4.9 \times 10^{-3})$	-0.1 (0.1)
Cíngulo izquierdo	3.2 (0.3)	$-1.2 \times 10^{-2}(9.8 \times 10^{-3})$	$-7.7 \times 10^{-3}(2.7 \times 10^{-3})$	$-2.5 \times 10^{-2}(5.2 \times 10^{-2})$	$-6.2 \times 10^{-3}(6.5 \times 10^{-3})$	-0.1 (0.1)
Cuneos derecho	2.0 (0.2)	$-5.0 \times 10^{-3}(9.0 \times 10^{-4})$	$-3.3 \times 10^{-3}(2.1 \times 10^{-3})$	$-2.7 \times 10^{-2}(3.9 \times 10^{-2})$	$1.9 \times 10^{-3}(4.9 \times 10^{-3})$	$5.0 \times 10^{-2}(0.1)$
Circunvolución fusiforme derecha	2.9 (0.2)	$-5.6 \times 10^{-3}(1.0 \times 10^{-3})$	$-1.5 \times 10^{-3}(2.2 \times 10^{-3})$	$-1.7 \times 10^{-2}(4.1 \times 10^{-2})$	$-5.6 \times 10^{-3}(5.2 \times 10^{-3})$	$-3.5 \times 10^{-2}(0.1)$
Orbitofrontal lateral derecha	2.9 (0.2)	$-5.1 \times 10^{-3}(1.2 \times 10^{-3})$	$-4.6 \times 10^{-3}(2.1 \times 10^{-3})$	$-1.5 \times 10^{-2}(4.1 \times 10^{-2})$	$-4.4 \times 10^{-3}(5.2 \times 10^{-3})$	$.6.7 \times 10^{-2}(0.1)$
Lingula derecha	1.9 (0.1)	$-4.0 \times 10^{-3}(8.2 \times 10^{-4})$	$1.5 \times 10^{-3}(1.5 \times 10^{-3})$	$-9.4 \times 10^{-3}(3.0 \times 10^{-2})$	$-6.3 \times 10^{-3}(3.7 \times 10^{-3})$	0.1 (0.1)
Ínsula derecha	3.1 (0.3)	$-8.7 \times 10^{-3}(1.0 \times 10^{-3})$	$-2.4 \times 10^{-3}(2.4 \times 10^{-3})$	$3.0 \times 10^{-2}(4.7 \times 10^{-2})$	$-8.3 \times 10^{-3}(5.9 \times 10^{-3})$	-0.1 (0.1)
Cíngulo derecho	3.6 (0.3)	$-7.9 \times 10^{-3}(1.0 \times 10^{-3})$	$-8.8 \times 10^{-3}(2.3 \times 10^{-3})$	$-3.6 \times 10^{-2}(4.4 \times 10^{-2})$	$-6.0 \times 10^{-3}(5.5 \times 10^{-3})$	-0.1 (0.1)

Tabla 4.7: Coeficientes de los efectos fijos $\beta's$ y β_0 la ordenada al origen para pacientes, acompañadas por S.E. su error estándar.

Segmentaciones	Controles					
	$\beta_0(SE)$	$\beta_{años}(SE)$	$\beta_{edad}(SE)$	$\beta_{sexo}(SE)$	$\beta_{educación}(SE)$	$\beta_{volumen}(SE)$
Cuneos izquierdo	1.8 (0.3)	$-2.4 \times 10^{-3}(8.2 \times 10^{-4})$	$3.5 \times 10^{-4}(8.2 \times 10^{-4})$	$3.6 \times 10^{-2}(2.1 \times 10^{-3})$	$2.9 \times 10^{-3}(7.6 \times 10^{-3})$	$6.0 \times 10^{-2}(0.1)$
Circunvolución fusiforme izquierda	2.7 (0.3)	$-3.7 \times 10^{-3}(9.0 \times 10^{-4})$	$1.3 \times 10^{-4}(2.2 \times 10^{-3})$	$9.5 \times 10^{-3}(4.3 \times 10^{-2})$	$2.0 \times 10^{-3}(7.3 \times 10^{-3})$	-0.01(0.1)
Orbitofrontal lateral izquierda	3.1 (0.3)	$-6.0 \times 10^{-3}(1.1 \times 10^{-4})$	$-5.2 \times 10^{-3}(2.1 \times 10^{-3})$	$-3.6 \times 10^{-2}(4.1 \times 10^{-2})$	$-7.4 \times 10^{-4}(7.0 \times 10^{-3})$	-0.1(0.1)
Lingula izquierda	2.2 (0.3)	$-2.0 \times 10^{-3}(7.7 \times 10^{-4})$	$-6.1 \times 10^{-4}(2.2 \times 10^{-3})$	$-1.3 \times 10^{-2}(4.2 \times 10^{-2})$	$-5.2 \times 10^{-3}(7.1 \times 10^{-3})$	-0.1(0.1)
Ínsula izquierda	3.9 (0.4)	$-9.3 \times 10^{-3}(8.8 \times 10^{-4})$	$-2.2 \times 10^{-3}(2.8 \times 10^{-3})$	$-7.6 \times 10^{-2}(5.4 \times 10^{-2})$	$-6.1 \times 10^{-5}(9.1 \times 10^{-3})$	-0.4(0.2)
Cíngulo izquierdo	3.8 (0.4)	$-1.0 \times 10^{-3}(1.0 \times 10^{-4})$	$-8.2 \times 10^{-3}(2.6 \times 10^{-3})$	$3.2 \times 10^{-2}(5.1 \times 10^{-2})$	$-4.5 \times 10^{-3}(8.5 \times 10^{-3})$	-0.5(0.1)
Cuneos derecho	1.8 (0.3)	$-1.2 \times 10^{-3}(8.9 \times 10^{-4})$	$1.1 \times 10^{-3}(2.1 \times 10^{-3})$	$4.4 \times 10^{-2}(4.0 \times 10^{-2})$	$6.0 \times 10^{-3}(6.7 \times 10^{-3})$	$4.1 \times 10^{-2}(0.1)$
Circunvolución fusiforme derecha	3.1 (0.3)	$-2.5 \times 10^{-3}(9.8 \times 10^{-4})$	$-3.9 \times 10^{-3}(2.4 \times 10^{-3})$	$-2.8 \times 10^{-2}(4.5 \times 10^{-2})$	$-2.9 \times 10^{-3}(7.6 \times 10^{-3})$	-0.1(0.1)
Orbitofrontal lateral derecha	3.7 (0.3)	$-3.8 \times 10^{-3}(1.2 \times 10^{-3})$	$-7.1 \times 10^{-3}(2.4 \times 10^{-3})$	$-4.7 \times 10^{-2}(4.5 \times 10^{-2})$	$-7.3 \times 10^{-3}(7.6 \times 10^{-3})$	-0.4(0.1)
Lingula derecha	2.0 (0.3)	$-1.3 \times 10^{-3}(9.7 \times 10^{-4})$	$-3.6 \times 10^{-3}(2.1 \times 10^{-3})$	$6.6 \times 10^{-2}(4.1 \times 10^{-2})$	$1.9 \times 10^{-3}(6.9 \times 10^{-3})$	0.1(0.1)
Ínsula derecha	4.0 (0.3)	$-1.2 \times 10^{-2}(1.1 \times 10^{-3})$	$-2.5 \times 10^{-3}(2.5 \times 10^{-3})$	$5.3 \times 10^{-2}(4.8 \times 10^{-2})$	$-4.4 \times 10^{-3}(8.1 \times 10^{-3})$	-0.7(0.1)
Cíngulo derecho	3.7 (0.3)	$-8.7 \times 10^{-3}(1.2 \times 10^{-3})$	$3.8 \times 10^{-4}(2.6 \times 10^{-3})$	$2.0 \times 10^{-2}(4.9 \times 10^{-2})$	$-6.1 \times 10^{-3}(8.2 \times 10^{-3})$	-0.2(0.1)

Tabla 4.8: Coeficientes de los efectos fijos $\beta's$ y β_0 la ordenada al origen para controles, acompañadas por S.E. su error estándar.

4.2.2.4. Evaluación de los efectos aleatorios.

Con respecto a los efectos aleatorios una forma de observar su variación es a partir de las gráficas de las figuras 4.2.10 y 4.2.11. Estas gráficas representan el valor de los efectos aleatorios asociados a cada al modelo M1 para cada sujeto del grupo de estudio. Para el caso del modelo M2 sólo se tuvo un efecto aleatorio, donde se consideraron la ordenadas al origen diferentes para cada individuo, para pacientes y controles, véanse figuras 4.2.10 y 4.2.11. De estas gráficas donde sólo se tiene un efecto aleatorios se puede ver que para el grupo de pacientes existe una mayor variabilidad entre sujetos que en el grupo de controles, donde los valores b_{0i} tiende a agrupar para ciertos sujetos . También se puede observar que la variabilidad entre sujetos existió.

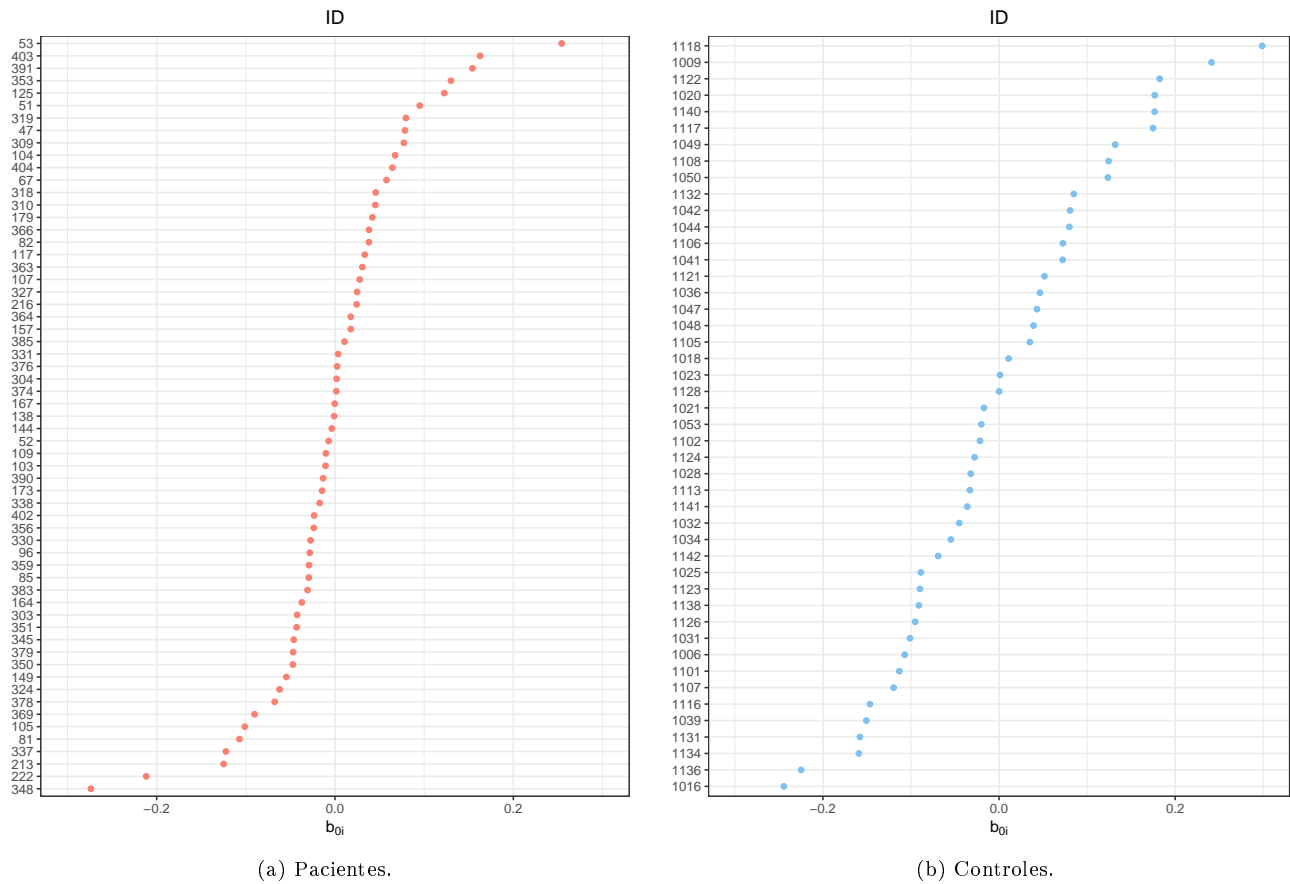


Figura 4.2.10: Efectos aleatorios del cuneos izquierdo para el modelo M2, donde en el eje y se tiene a cada individuo, por grupo de pacientes y controles, y en el eje x se tienen los valores de los efectos aleatorios b_{0i} asociados a la ordenada al origen.

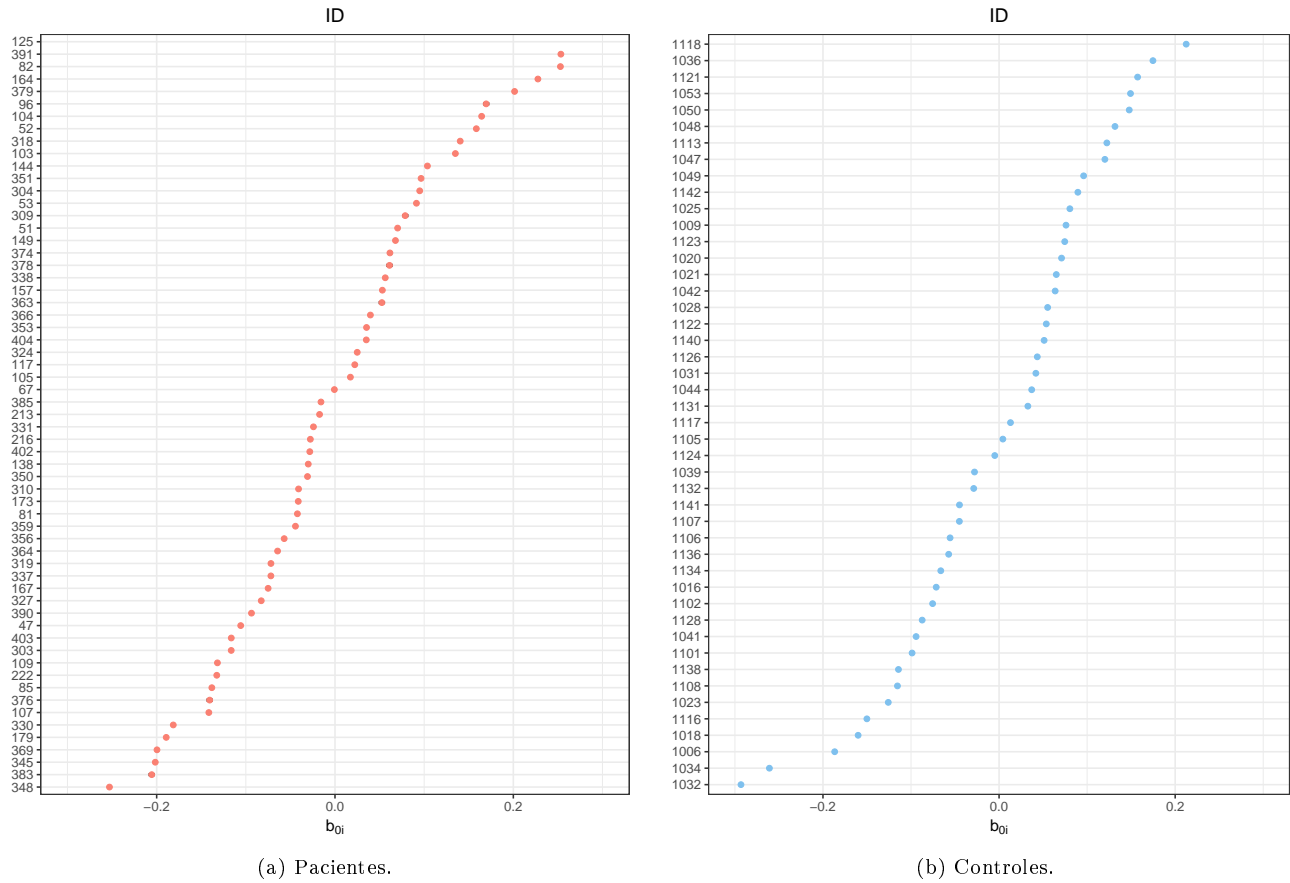


Figura 4.2.11: Efectos aleatorios de la circunvolución de la fusiforme izquierda para el modelo M2, donde en el eje y se tiene a cada individuo, por grupo de pacientes y controles, y en el eje x se tienen los valores de los efectos aleatorios b_{0i} asociados a la ordenada al origen.

Capítulo 5

Conclusiones.

En el presente trabajo se aprendieron y desarrollaron varias técnicas para el estudio de la medición de grosores corticales en neuroimagen. Uno de los objetivos específicos fue aprender a usar y entender el software Freesurfer para la obtención de las medidas de grosores corticales cerebrales, a partir del procesamiento de las imágenes. Dicho objetivo se cumplió satisfactoriamente con la ayuda del equipo con el que cuenta la unidad de neuroimagen del IDIVAL, el cual colaboró con el procesado tan laborioso que implica extraer información de las imágenes aunado también con mi trabajo para la obtención de las mediciones de grosores que ayudaron a la realización del estudio longitudinal.

Se caracterizaron los datos de grosores corticales del cíngulo, el cuneos, la lingula, la circunvolución orbitofrontal lateral, la fusiforme y la ínsula, bilateralmente, para los grupos de pacientes y controles, comprobándose que como lo indica la literatura el grupo de pacientes tiende a disminuir más su grosor cortical ante el paso de los años en ciertas regiones en comparación con los individuos sanos.[19, 20]. Y en particular en nuestros datos se encontraron que los grosores que más disminuyeron para los pacientes fueron el cíngulo izquierdo, la orbitofrontal izquierda, la ínsula de forma bilateral y el cuneos izquierdo. Y los grosores que más disminuyeron para los controles fueron la ínsula y el cíngulo de forma bilateral.

La implementación de los modelos lineales mixtos para el estudio realizado en este trabajo resulta el más óptimo ya que este estudio longitudinal permite caracterizar la muestra aprovechando todos los puntos recolectados por individuo independientemente del desbalance en las mediciones entre los sujetos que componen al grupo. Esto tiene como consecuencia aumentar el poder estadístico puesto que se tienen más datos, ya que no se eliminan los faltantes como en los estudios ANOVA.

Se propusieron modelos predictivos para la variable de respuesta del grosor cortical para las segmentaciones del cíngulo, el cuneos, la lingula, la circunvolución orbitofrontal lateral, la fusiforme y la ínsula, todas estas regiones de forma bilateral para pacientes y controles. Para el caso de los modelos lineales mixtos al tener en cuenta cada interacción por sujeto, estos modelos permiten conseguir una tendencia más clara para el grupo en general y por sujeto, para los modelos M2 y M3. Es por esto que en contraste con el modelo M1, que es una regresión lineal, al implementar los modelos lineales mixtos e introducir los efectos aleatorios se consiguió tener una mejor predicción.

De los dos modelos lineales mixtos propuestos en este trabajo, M2 y M3, al realizarse la elección de cual modelo utilizar se concluyó que el mejor era M2 ya que resulta ser más simple y comparándolo con M3 no hay ninguna diferencia significativa que implique una mejora al usar M3.

Por otra parte la consideración de coeficientes β para los efectos fijos de la edad, el sexo, la educación y el volumen total en los modelos propuestos fue debido a que se ha demostrado que estos tienen influencia en el cerebro y se acostumbra a incluir estos coeficientes en los trabajos de imagen cerebral. En este trabajo se encontró que para algunos grosores estos coeficientes fueron estadísticamente significativos, para el modelo M2. A pesar de haberse encontrado valores pequeños en estos coeficientes sus contribuciones permiten que al momento de comparar las distribuciones de los datos originales y los obtenidos con el modelo M2 se encuentre precisión y exactitud en su comparación.

Para estudios futuros se pretende incluir más puntos de medidas de grosor cortical, incluso a individuos con una única medición, también se espera analizar la influencia de la edad considerando su interacción al cuadrado y se extenderá este estudio para volúmenes de regiones cerebrales.

Bibliografía

- [1] McRobbie, D. Moore, E., Graves, M. y Prince, M. (2003). MRI from picture to proton (2° Ed.). Cambridge: Cambridge university Press.
- [2] Dale, A., Fischl, B., Sereno, M., (1 dlp7999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9, 179-194.
- [3] Hedeker, D. (2005) Longitudinal Data Analysis. EUA: Wiley-Interscience.
- [4] Gili, J. Introducción Biofísica a la resonancia magnética en neuroimagen, Barcelona B-5124-02.
- [5] R: A Language and Environment for Statistical Computing, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017, <https://www.R-project.org/>
- [6] <http://freesurfer.net/>
- [7] Arnau, J y Bono, R. (2008). Estudios Longitudinales, modelos de diseño y análisis. *Escritos de Psicología*. 2-1:32-41.
- [8] Coolican, H. (2005). Métodos de investigación y estadística en psicología. México: El Manual Moderno.
- [9] Field, A., Miles, J., et.al. (2012). *Discovery Statistics Using R* (1° Ed). Londres: SAGE.
- [10] Bates, D., Mächler, M., et. al. (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*. 67(1), 1-48.
- [11] Pérez, A. (2015). Modelación estadística interdisciplinaria: Un Caso de Estudio Empleando Modelos Lineales con Efectos Mixtos para el Análisis de Datos de Adicciones. (tesis de Licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México. México.
- [12] García, M. (2006). Modelos lineales mixtos generalizados. (tesis de Maestría). Universidad Nacional Autónoma de México. México.
- [13] <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/MorphometryStats>
- [14] Bernal, J., Greve, D., et. al. (2012). Statistical analysis of longitudinal neuroimage data with Linear Mixed Effects models. *Neuroimage*. 66C, pp. 249-260.
- [15] Bates, D., Maechler, M., et al. (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*, 67(1), 1-48. doi:10.18637/jss.v067.i01.
- [16] Benes FM, Francine M. Why does psychosis develop during adolescence and early adulthood? *Curr Opin Psychiatry* 2003;16(3): 317–319.
- [17] Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999;122(pt 4):593–624.
- [18] Buchy, L., et al., A longitudinal study of cognitive insight and cortical thickness in first-episode psychosis, *Schizophr. Res.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.048>
- [19] Neeltje, E., et al. Changes in Cortical Thickness During the Course of Illness in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2011 Sep;68(9):871-880.
- [20] Tordesillas, D., et al., Long-term Grey Matter Changes in First Episode Psychosis: A Systematic Review, "submitted".
- [21] Churchwell, J., Yurgelun, D. (2013). Age-related changes in insula cortical thickness and impulsivity: Significance for emotional development and decision-making. *Developmental Cognitive Neuroscience*, (6), pp. 80-86.